

Année 1972

Paris 1972

N° 104

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michèle BENVENISTE

NEE LE 5 FEVRIER 1946 A PARIS (9e)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1972

A PROPOS DU PEMPHIGUS ET DE LA PENICILLAMINE.

PRESIDENT : MONSIEUR JEAN HEWITT, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS 6^e

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547102_0004

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michèle BENVENISTE

NEE LE 5 FEVRIER 1946 A PARIS (9e)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1972

A PROPOS DU PEMPHIGUS ET DE LA PENICILLAMINE.

PRESIDENT : MONSIEUR JEAN HEWITT, PROFESSEUR.

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN

THESE

PAR

DOCTORAT IN MEDICINE

par

et

MICHAEL LIEBOWITZ

le 17 mai 1962 à Paris

présentée par



à l'usage de la bibliothèque

Service de la bibliothèque

1962

A mon Père (in memoriam)

A ma mère

A mes amis

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur HEWITT

qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En témoignage de profonde admiration
et de respectueuse affection.

A mon Maître

Monsieur le Professeur DUPERRAT

qui m'a initié à la dermatologie
en témoignage de ma reconnaissance
et de ma respectueuse admiration.

A mon Maître

Monsieur le Professeur DEGOS

qui m'a dispensé son précieux
enseignement
en témoignage de mon respectueux
dévouement.

A mon Maître le Professeur Agrégé GENTILINI

qui a guidé mes pas en Médecine
Tropicale.

Qu'il trouve ici le témoignage de
ma profonde admiration et de mon
affectueux respect .

A Monsieur le Professeur LIEVRE
Monsieur le Professeur Agrégé CAMUS

A Monsieur le Professeur DELBARRE
Monsieur le Docteur SAPORTA

Qui m'ont fourni les dossiers de
leurs malades.
Qu'ils trouvent ici l'expression de
ma gratitude.

A Madame le Docteur DELPECH

Qui a suivi les malades sur le plan
immunologique.
Avec tous mes remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé PUISSANT

Qui m'a accueillie avec chaleur et
m'a beaucoup appris.

A Monsieur le Docteur PRINGUET

Grâce à qui je suis dermatologiste.

A Monsieur le Docteur ESCANDE

A Madame le Docteur LESSANA-LEIBOWITCH

A qui ce travail doit beaucoup, et qui
ne m'ont jamais ménagé conseils et
encouragements.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT :

Professeur PERROTIN

Professeur HEPP

Professeur TURIAF

Professeur ALBEAUX - FERNET

Docteur CHOUBRAC

INTERNAT :

Professeur Agrégé SEBAOUN

Docteur NETTER

Professeur HEWITT

Professeur DUPERRAT

Professeur Agrégé GENTILINI

Professeur DEGOS

Professeur LIEVRE

Avec ma déférente gratitude

INTRODUCTION

Deux malades atteintes de polyarthrite rhumatoïde ont présenté au sixième mois d'un traitement par la D-pénicillamine, une éruption bulleuse avec acantholyse et présence d'anticorps anti-substance intercellulaire de l'épiderme. Ces éruptions de type pemphigus ont régressé rapidement et complètement à l'arrêt du médicament.

A ce propos, après avoir présenté les protagonistes :

- le pemphigus, maladie auto-immune
- la D-pénicillamine, diméthyl-cystéine
 - . nous rapporterons leur rencontre chez nos deux malades
 - . nous rechercherons leurs rapports connus :
 - + pemphigus et D-pénicillamine
 - + peau et D-pénicillamine
 - + auto-immunité et D-pénicillamine

Après avoir discuté les observations, nous envisagerons les mécanismes pathogéniques possibles.

Nous concluerons enfin sur d'éventuelles voies de recherche.

P L A N

I. PROLOGUE : LES PROTAGONISTES

- 1. le pemphigus
- 2. la D-pénicillamine

II. LA RENCONTRE : OBSERVATIONS

- 1. Mme G...
- 2. Mme E...

III. ON EVOQUE LE PASSE : LITTERATURE

- 1. Pemphigus et D-pénicillamine
- 2. Peau et D-pénicillamine
- 3. Auto-immunité et D-pénicillamine

IV. QU'EN EST-IL A PRESENT ? DISCUSSION

- 1. Etiologie du pemphigus
- 2. Les observations
- 3. Les hypothèses

V. EPILOGUE : L'AVENIR ?

LES PROTAGONISTES

LE PEMPHIGUS, MALADIE AUTO-IMMUNE

I. CLINIQUE

Le terme de pemphigus recouvre des entités cliniques voisines mais différentes, dont on peut isoler quatre types : (117)

- le pemphigus vulgaire, forme la plus habituelle, la plus grave
- le pemphigus végétant, plus rare, partageant généralement le pronostic du précédent
- le pemphigus séborrhéique, ou érythémateux, ou syndrome de Senear-Usher, associant à des lésions de pemphigus des aspects le rapprochant du lupus érythémateux
- le pemphigus foliacé, et sa variété brésilienne épidémique ou "folgo selvagem", parfois rapproché du pemphigus séborrhéique (22)

L'intégration de ces formes différentes dans un même groupe pouvait poser des problèmes parfois :

- Comment différencier dans certains cas un pemphigus végétant d'une piodermite végétante ?

- Le pemphigus séborrhéique n'était-il pas en fait un lupus érythémateux avec lésions bulleuses ?
- et surtout, comment différencier ou rapprocher toutes les maladies bulleuses ?

L'acantholyse, découverte histologiquement par A.CIVATTE (52) puis étudiée cytologiquement sur les frottis de Tzanck (162), donne un dénominateur commun à ces aspects différents, et devient pour de longues années le seul critère diagnostique fondamental des pemphigus.

II. HISTOLOGIE

L'acantholyse se manifeste comme la perte de contact des cellules malpighiennes entre-elles.

Or, les cellules malpighiennes sont liées :

- par les systèmes desmosomes-tonofilaments
- par une substance inter-cellulaire

On a pensé longtemps que le point de départ de la ségrégation cellulaire au cours du pemphigus était une atteinte :

- soit du système tonofibrilles-desmosomes (173-174)
- soit des desmosomes seuls (35-36)

Mais Hashimoto et Lever (86-87-) étudiant en microscopie électronique des lésions orales et cutanées, découvrent qu'au

voisinage des bulles par acantholyse, les desmosomes et les tonofibrilles paraissent normaux, alors que la substance inter-cellulaire est dissoute. Là où le ciment inter-cellulaire est intact, les cellules restent jointives, même dans des zones où les systèmes desmosomes-tonofibrilles semblent altérés.

- L'atteinte du ciment inter-cellulaire est donc bien le *primum movens* dans l'acantholyse du pemphigus.
- La lumière étant dirigée sur la substance inter-cellulaire, on doit convenir que sa nature est très mal connue. Il semble s'agir de complexes protéines-mucopolysaccharides, (33) qui seraient sécrétés par les cellules épidermiques à partir de granules de membrane (123). Ces derniers présentent souvent un aspect anormal au cours du pemphigus, en particulier au niveau des lésions buccales. On peut donc penser qu'ils sont à l'origine des phénomènes d'acantholyse, soit en produisant une substance inter-cellulaire anormale, soit en libérant un produit toxique pour le ciment inter-cellulaire.
- On sait reproduire artificiellement les bulles par acantholyse grâce à divers agents vésicants, parmi lesquels l'un des plus employés est la cantharidine : cette dernière donne en effet les lésions les plus proches de l'acantholyse naturelle.
- Les recherches biochimiques au cours de l'acantholyse expérimentale sont, pour l'instant, assez décevantes. Le métabolisme oxydatif des hydrates de carbone semble impliqué (171-172). On a pu mettre

en évidence également une augmentation de la formation des phosphoprotéines épidermiques (60-61), et, allant de pair avec elle, l'augmentation d'une protéine-kinase jusqu'à trois fois les taux normaux (62).

Mais il s'agit là d'une acantholyse expérimentale, provoquée par un vésicant chimique et rien ne permet d'extrapoler à l'acantholyse naturelle.

- * Au total, le fait important récent sur l'acantholyse est l'implication primitive de la substance inter-cellulaire.

III. BIOLOGIE

- En 1964, Beutner et Jordon (25), étudiant 13 sérums de patients atteints de pemphigus vulgaire, découvrent 8 fois des anticorps circulants qui se fixent, en immuno-fluorescence indirecte, à la surface des cellules des épithéliums malpighiens, particulièrement au niveau du stratum spinosum.

Aucun autre type de tissu épithélial ne donne lieu à une telle réaction.

- Dans 88 autres sérums étudiés, comprenant différentes maladies cutanées, bulleuses ou non, et des maladies non cutanées, ils ne retrouvent pas d'anticorps anti-épithélium malpighien.

- Ils mettent en présence une biopsie cutanée prélevée au voisinage d'une lésion de pemphigus, avec un sérum anti- γ globulines

conjugué, et révèlent, par cette technique d'immuno-fluorescence directe, la présence de γ -globulines fixées in vivo.

- Peut-on conclure que les anticorps circulants et les γ -globulines fixées sur la peau sont identiques, et qu'on est donc en présence d'auto-anticorps anti-épithélium malpighien ?

- Bien que n'ayant pas, dans cette expérience princeps, mis en contact la propre peau du sujet avec son sérum, les auteurs pensent qu'il s'agit bien d'auto-anticorps, et vont rapidement le démontrer. (26)

- Dès lors, les travaux sur ce sujet vont se multiplier : Waldorf (166) le premier retrouve les anticorps anti-épithélium malpighien; puis Chorzelski et Coll. (48, 47, 46); Wright et Coll. (177); Peck (131) et Coll. ; Thivolet et Coll. (157); pour ne citer que les principaux.

- Si bien qu'en quelques années :

1. Sur le plan clinique

- on montre la parfaite spécificité de ces anticorps, retrouvés dans les différents types de pemphigus à l'exclusion pratiquement de toute autre maladie : ce qui en fait un critère diagnostique fondamental et quasi pathognomonique.

- On découvre le parallélisme entre le taux des anticorps et la sévérité de la maladie : ce qui en fait un élément pronostique de grande valeur.

2. Sur le plan pathogénique

- On inclut le pemphigus dans le cadre des maladies auto-immunes;
- On fournit des modèles expérimentaux
- On en fait un des domaines de pointe de l'étude de la pathologie auto-immune.

A.- L'UTILISATION CLINIQUE

1. La spécificité des anticorps

(a) Statistiques

- Pour Beutner (22), les anticorps du pemphigus (que nous appellerons anticorps P) sont le meilleur critère diagnostique de la maladie. Si l'on utilise une technique correcte, recherchant à la fois les anticorps circulants par immunofluorescence indirecte et les anticorps fixés in vivo par immunofluorescence directe, tous les pemphigus actifs sont porteurs d'anticorps P.
- Rassemblant les malades qu'il a pu observer avec Chorzelski et Jordon, il présente 276 pemphigus, des 4 types, dont

243 présentent des anticorps P. Les cas négatifs correspondent tous à des maladies qui ne sont plus en évolution.

- Sans être aussi catégoriques, d'autres auteurs confirment cependant largement ces résultats. Parmi les plus importantes statistiques :

- . Peck (131) sur 24 sujets atteints de pemphigus vulgaire, retrouve des anticorps dans 60 sérums.
- . Thivolet (157) sur 70 sujets atteints de pemphigus, retrouve des anticorps dans 60 sérums.

(b) Contrôles

- Des séries de contrôle très importantes ont été étudiées dépassant 3.000 sérums si l'on associe les différents auteurs (22, 131, 47, 48, 46, 26).

⌘ des maladies bulleuses en dehors du pemphigus

- . pemphigoïde bulleuse, où l'on retrouve des anticorps anti-membrane basale, mais pas d'anticorps P.
- . dermatite herpétiforme, érythème polymorphe bulleux, épidermolyse bulleuse, porphyrie cutanée, lichen bulleux, prurigo bulleux, herpès...
- . "pemphigus bénin familial" de Hailey-Hailey, (dans lequel existe une acantholyse),

⌘ des dermatoses non bulleuses :

- . psoriasis, eczémas, pyodermes, hématochromoses...

γ) des maladies en rapport avec le système immunitaire :

- . lupus érythémateux disséminé, autres collagénoses,
autres maladies auto-immunes

δ) des peaux normales.

- Dans aucun de ces sérums, on ne retrouve d'anticorps P.
- Il existe cependant une petite brèche dans cette parfaite spécificité.

(c) Les faux positifs

α) Les anticorps des brûlés - Le syndrome de Lyell

- . La peau brûlée de cobaye présente des propriétés antigeniques nouvelles, que l'on ne retrouve pas dans la peau normale (107)
- . Thivolet (158), Ablin (2), Quismario (140), pensent que cette modification d'antigénicité peut susciter la formation d'auto-anticorps dirigés contre l'épiderme :
 - sur 15 patients d'Ablin, brûlés de 20 à 80 %, 2 présentent en immunofluorescence indirecte un aspect similaire à ce que l'on observe avec les sérums de pemphigus. Les taux de fluorescence sont très bas (1/20°). L'évolution dans le temps n'est pas mentionnée.
 - Sur 24 patients de Thivolet, brûlés de 20 à 55 %, 2 présentent cette même fluorescence. Les titres sont faibles.

- sur 31 patients de Quismario, atteints de brûlures de 4 à 46 % de la surface corporelle, 16 présentent une positivité en immunofluorescence indirecte. Il n'y a pas de relation entre les titres d'anticorps et la sévérité des brûlures.
- . Thivolet étudie également 6 syndromes de Lyell, et retrouve une positivité en immunofluorescence indirecte dans 2 cas. Cependant, Jablonska (96) ne retrouve aucun sérum positif chez 6 malades également atteints de syndrome de Lyell.
- . Il semble donc qu'un gros délabrement cutané, brûlure, voire syndrome de Lyell, peut provoquer l'apparition d'anticorps indistingables des anticorps du pemphigus. Ce fait, très important sur le plan pathogénique, n'a en pratique aucun retentissement, le diagnostic se posant rarement entre syndrome de Lyell et pemphigus, pour ne pas dire entre brûlure et pemphigus !
- . D'ailleurs, venant souligner les différences de mécanisme de production des anticorps dans ces cas, Trifthauser (in 23) ne retrouve pas fixés in vivo les anticorps mis en évidence in vitro chez les brûlés.

b) Antigène P et antigènes des groupes sanguins A et B

- Szulman (156) étudie la distribution des antigènes des groupes sanguins A et B dans les tissus. Leur localisation au niveau de la peau, mise en évidence par immunofluorescence indirecte, est strictement superposable à celle des anticorps P.
- Grob (78) recherche donc :
 - (1) les rapports de l'antigène B et des antigènes A et B
 - (2) La possibilité de fausses positivités.
- (1) Les anticorps du sérum de pemphigus ne sont pas absorbés par les antigènes A et B : l'antigène P n'est donc pas identique aux antigènes des groupes sanguins.
- (2) Seuls des sérums hyperimmunisés anti A et anti B donnent une immunofluorescence indirecte positive. Les sérums normaux ne peuvent pas prêter à confusion, et ne donnent pas la moindre fluorescence.
- Anderson, seul (10), trouve une réaction positive chez 24 sur 75 patients n'ayant pas de pemphigus, et l'attribue à ce phénomène. Il utilise en effet pour substrat de l'oesophage de singe Rh du groupe B. Après avoir absorbé les sérums testés avec de l'antigène B, les sérums faussement positifs se négativent.

- Les deux sérums positifs chez les brûlés de Ablin (2) appartenant au groupe sanguin O, ce problème d'héماغلوتينines pouvait se poser. Mais l'absorption des sérums par les antigènes A et B n'a pas modifié les résultats.

g) Au total, dans le problème des faux positifs :

- (1) les isohéماغلوتينines des groupes sanguins ne peuvent en aucun cas, en pratique, donner de fausses réactions positives;
- (2) par contre, le problème des anticorps de type P de certains brûlés reste entier :
 - . il peut s'agir de "faux anticorps P", donnant un aspect semblable en immunofluorescence indirecte, mais différente, comme les isohéماغلوتينines des sérums hyperimmunisés;
 - . il peut s'agir des mêmes anticorps, reste alors à expliquer leur mécanisme de formation.

(d) Les faux négatifs

h) Phénomènes de zone

Des sérums de pemphigus testés à des dilutions faibles peuvent être négatifs, alors qu'à des dilutions plus fortes, ils se positivent. De tels phénomènes de zone se voient surtout

dans les pemphigus brésiliens, en particulier sur sérum frais (42). Leur origine est inconnue; mais les auteurs remarquent la fréquence inexpliquée dans ces sérums de facteur rhumatoïde et suspectent une possible relation.

(c) Phénomènes d'interférence

De tels phénomènes se voient lorsque plusieurs anticorps anti-tissus peuvent être mis en évidence sur un substrat commun. Ceci se voit en particulier entre les anticorps anti-nucléaires et les anticorps de pemphigus (47, 42, 24). Le mécanisme en est une compétition vis à vis du conjugué fluorescent. A une dilution faible, les anticorps anti-nucléaires sont prépondérants, masquant les anticorps du pemphigus. A une dilution plus forte, ils s'éteignent et les anticorps du pemphigus reprennent la première place.

(d) Rôle du substrat

- Le substrat choisi pour la réaction d'immunofluorescence indirecte semble bien jouer un rôle important, et dans la positivité du test, et dans son taux.

- Ce fait n'a pas été reconnu au début :

. Chorzelski, Von Weiss et Lever en 1966 (48)

trouvaient des taux comparables à partir de 17 sérums testés sur épithélium de singe Rh et de lapin;

- . Beutner, Rhodes et Holborow en 1967 (20) pensaient que beaucoup d'anticorps humains réagissaient aussi bien avec le tissu humain qu'avec le tissu d'autres mammifères. Trois sérums de pemphigus leur donnaient presque le même taux en immunofluorescence sur de la peau humaine et de la peau de cobaye.
- En fait, les avis ont évolué :
 - . Beutner en 1968 (27) trouve des taux plus élevés en utilisant de l'oesophage de singe que de l'oesophage de lapin;
 - . Chorzelski et Beutner (42) ont certains sérums qui, négatifs avec des épithéliums de lapin, ne sont positifs qu'avec des épithéliums de primates;
 - . On constate souvent (22, 53) que les taux sont plus élevés avec de l'épithélium malpighien provenant de muqueuses (cavité buccale, oesophage) qu'avec de l'épiderme.
 - . Cormane (53) insiste sur le fait que l'épiderme humain n'est souvent pas un bon substrat pour la mise en évidence des anticorps, ce qui lui semble peu compatible avec le rôle pathogénique qu'on veut faire jouer à ces derniers.

. Mais Katz (109) trouve au contraire que la peau humaine est beaucoup plus sensible : deux sérums de pemphigus, négatifs avec de l'oesophage de lapin, deviennent positifs (au 1/20° et au 1/10°) avec de l'épiderme humain (de même pour deux sérums de pemphigoïde bulleuse).

Au total, de ces résultats discordants, il faut retenir :

- qu'apparemment il n'y pas un mais des antigènes du pemphigus, variablement décelés par les différentes techniques (22)
- que dans les cas négatifs, il faut reprendre l'examen avec un substrat différent;
- que lorsque le doute persiste, l'immunofluorescence directe peut aider à trancher.

2. Le parallélisme immuno-clinique

- Très vite après la découverte des anticorps, on a remarqué un parallélisme entre leur taux et l'évolution de la maladie (26, 48, 146, 131, 46, 157)
- Les graphiques présentés par Beutner (22) sont à ce titre particulièrement démonstratifs, de même que ceux de Peck (131).
- Les sujets présentant des lésions de pemphigus vulgaire en évolution ont toujours des anticorps anti-épithélium malpighien,

soit fixés, soit circulants, et ce d'autant plus que la maladie est plus grave. Du fait de la spécificité, les taux les plus faibles ont de la valeur. On observe parfois dans les formes très actives des taux au $1/3200^{\circ}$, voire plus.

- Dans les périodes de rémission clinique, les anticorps peuvent totalement disparaître. Les sérums de pemphigus négatifs, d'après Beutner, Chorzelski et Jordon (22) sont toujours ceux de malades ne présentant plus de lésions cliniques.
- Lorsque l'amélioration est provoquée par un traitement immuno-suppresseur, les taux d'anticorps baissent proportionnellement à l'amélioration clinique.
- Lorsqu'un tel traitement, même à fortes doses, n'amène pas d'amélioration, les taux d'anticorps restent élevés (22, 131, 46). Ils dépendent donc de l'état clinique, et non du traitement immuno-suppresseur.
- Chez des malades en rémission apparente sous traitement, la réapparition des anticorps précède la rechute clinique (131, 23).
- Le dosage des anticorps a donc un intérêt pronostique, et permet de guider la conduite du traitement.
- Tous les auteurs s'accordent à dire que les variations de traitement doivent être entreprises au vu des taux d'anticorps, et non des lésions cliniques.

- Dans le cas de pemphigus foliacé, et en particulier sa forme brésilienne, les taux d'anticorps sont souvent beaucoup plus élevés, pouvant atteindre le 1/10.000°. Pourtant l'évolution de cette forme plus superficielle de pemphigus serait dans l'ensemble moins sévère que celle du pemphigus vulgaire. Pour Beutner (22) les anticorps dans le pemphigus foliacé reflètent surtout l'étendue des lésions, alors que dans le pemphigus vulgaire, ils reflètent à la fois l'étendue et la gravité de la maladie.

3. La date d'apparition des anticorps dans le cours de la maladie, connue par quelques observations privilégiées, est également intéressante à considérer.

- On a rapporté des observations (15) de pemphigus débutants, avec des lésions uniquement buccales, dont le diagnostic reposait sur l'aspect clinique et une image histologique typique, mais où l'on ne retrouvait pas d'anticorps circulants. L'immunofluorescence directe a cependant permis la mise en évidence d'anticorps fixés in vivo. Secondairement, la maladie s'est complétée et des anticorps circulants sont apparus.
- Mais l'observation n° 5 de Peck (131) est encore plus démonstrative : suivie depuis 1962 pour une myasthénie, la malade présente en 1964 une éruption vésiculeuse rattachée au début à

une toxidermie au bromure de pyridostigmine. Jusqu'en 1967, elle subit plusieurs biopsies cutanées, sans jamais que l'on ne retrouve d'acantholyse. En 1968, on examine par hasard un échantillon de sérum de 1962, dans lequel on retrouve des anticorps de type pemphigus. Tous les prélèvements sont alors examinés, et montrent une immunofluorescence indirecte positive, les taux variant entre $1/20^\circ$ et $1/80^\circ$. En janvier 1968, pour la première fois, apparaît une acantholyse à la biopsie, les taux d'anticorps à cette date atteignant $1/160^\circ$. Dans ce cas, la présence d'anticorps du pemphigus a été décelée 4 ans avant l'installation du pemphigus.

- Un autre malade, actuellement suivi par Peck, présente des anticorps, mais pas (ou pas encore...) d'acantholyse ou de bulles. Il envisage donc la possibilité de "pemphigus potentiels", uniquement biologiques, qui ultérieurement se complèteront.
- Chorzelski (46) rapporte un cas de toxidermie avec d'emblée présence d'anticorps P, alors qu'un pemphigus séborrhéique typique ne s'est installé que quelques semaines plus tard, après régression de la toxidermie. On discutera plus loin la possible induction du pemphigus par le toxique.
- Wittingham (176) rapporte le cas d'une malade atteinte de polyarthrite rhumatoïde et de thyrotoxicose, et ayant présenté

des anticorps P au taux de 1/15°, treize mois avant l'apparition de lésions cutanées.

- Ces deux dernières observations peuvent appuyer la thèse du pemphigus potentiel de Peck.

4. Pemphigus et immunopathies

Plusieurs associations de ce type sont mentionnées dans la littérature :

- pemphigus séborrhéique, myasthénie, thymome : 1 cas de Beutner (24)
- pemphigus séborrhéique, myasthénie, thymome : 1 cas Jablonska (22)
- pemphigus vulgaire, myasthénie, : 4 cas de Peck (131)
- pemphigus vulgaire, thyrotoxicose, polyarthrite rhumatoïde :
1 cas de Wittingham (176)
- Pemphigus séborrhéique, lupus érythémateux disséminé : 1 cas
de Chorzelski (43)
- pemphigus séborrhéique, thymome, LED : 1 cas de Kough (112)
- pemphigus vulgaire, myasthénie, colite ulcéreuse : 1 cas de Ridley
(141).

Wittingham (176) mentionne en outre la découverte d'anticorps de pemphigus à faibles taux (1/15°) dans deux myasthénies sur 29 (parmi lesquelles 8 avaient un thymome) et 1 LED sur 40.

16 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont pas d'anticorps P, de même que 7 patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Peck (131) ne retrouve pas d'anticorps P dans 8 LED, et dans 11 autres collagénoses.

Dans les quelques cas retrouvés, on est frappé en particulier par l'association pemphigus, thymome, myasthénie, qui paraît de loin la moins rare. Il faut souligner cependant que dans la myasthénie, la fréquence et le rôle des anticorps antimuscles sont beaucoup moins nets que pour le pemphigus.

Beutner (22) insiste beaucoup sur l'association pemphigus séborrhéique et immunopathies, et classe de ce fait le pemphigus séborrhéique un peu à part. En fait, les 4 pemphigus de Peck présentant une myasthénie, le pemphigus de Wittingham, celui de Ridley, sont présentés comme des pemphigus vulgaires.

En conclusion, le clinicien dispose d'un examen biologique de premier plan, la recherche des anticorps anti-épithélium malpighien. Si la plupart du temps on arrive au diagnostic de pemphigus avec la clinique et l'histologie, la présence d'anticorps confirme le diagnostic. Mais surtout, l'étude de leur variation dans le temps est un argument capital pour évaluer le pronostic et guider la thérapeutique. A condition de s'entourer de garanties techniques parfaites, la fiabilité de cet examen est totale.

B.- LE DOMAINE DE LA RECHERCHE

Voici donc une maladie qui s'accompagne d'auto-anticorps. Ces derniers jouent-ils un rôle dans la pathogénie de l'affection ? Ne sont-ils pas que le témoin d'une souffrance cellulaire ? On sait qu'au cours du syndrome de Dressler post-infarctus du myocarde, des anticorps anti-muscle cardiaque peuvent être décelés (163); de même des anticorps anti-foie au cours des hépatites (121), et ce, sans qu'on puisse leur attribuer une rôle pathogénique. On est donc amené à définir le rôle des auto-anticorps en pathologie.

1. Qu'est-ce qu'une maladie auto-immune ?

Witebsky (175) définissant l'auto-immunité à propos de la thyroïdite chronique, demande que soient respectés des critères très stricts :

- démonstration directe d'anticorps circulants libres, actifs à la température du corps, ou indirecte d'anticorps fixés sur les tissus;
- mise en évidence de l'antigène spécifique;
- production d'anticorps contre cet antigène chez l'animal;
- reproduction chez l'animal sensibilisé activement de lésions semblables à celles de l'homme.

2. Les anticorps découverts par Beutner et Jordon (25) sont des auto-anticorps : le sérum du malade réagit avec sa propre peau, et ses anticorps sont fixés in vivo (26).
- Les anticorps sont retrouvés constamment in vivo au niveau des lésions (22). On les met aussi en évidence à distance en peau apparemment saine, mais la réaction n'est pas aussi forte.
 - Leur nature est connue : ce sont des IgG (176, 106, 22) beaucoup plus rarement des IgA ou des IgM; (106)
 - Ils sont parfaitement spécifiques des épithéliums malpighiens (25) : spécificité de tissu
 - Ils présentent, contrairement à l'opinion de départ, une certaine spécificité d'espèce (53, 42) déjà évoquée (rôle du substrat)
 - En microscopie optique, ils paraissent se localiser à la surface des cellules épithéliales (177) ou au niveau de la substance inter-cellulaire (26).
 - Chorzelski (49) en couplant les immunoglobulines actives d'un sérum de pemphigus avec de la ferritine, peut les localiser en microscopie électronique : elles se fixent au niveau de la substance inter-cellulaire. Ces travaux sont confirmés par ceux de Hashimoto et Lever (88), ceux de Dabrowski (58) avec le rouge de ruthénium.

Les anticorps du pemphigus sont donc des anticorps anti-substance inter-cellulaire.

- C'est bien par leur site anticorps (Fab) que ces IgG réagissent : les fragments Fab donnent en immuno-fluorescence le même aspect que le sérum entier. Les fragments Fe en revanche ne sont pas fixés (64).

3. Cormane (54, 55) démontre la fixation de complément (C_{3a} et C_4) au niveau de la substance inter-cellulaire. Ces résultats ne sont cependant pas confirmés par Jordon (106, 105) qui par contre trouve une fixation de complément au niveau de la membrane basale dans les pemphigoïdes bulleuses. Les taux circulants de C_3 ne sont pas abaissés au cours du pemphigus (110) , comme ils peuvent l'être dans d'autres immunopathies. Même, pour Ablin (1), ils sont supérieurs à la normale dans plus de la moitié des cas. Mais ceci ne prouve rien, car la baisse peut être indétectable, ou bien une autre fraction du complément peut être impliquée.
- Les anticorps et le complément, en quittant le courant sanguin, gagnent la substance inter-cellulaire de l'épiderme en traversant les parois des vaisseaux du derme. Cormane (55) parvient à retrouver ces complexes anticorps-complément dans le derme superficiel. Ils lui paraissent associés à des altérations tissulaires

4. L'isolement d'une fraction antigénique a été un gros progrès, permettant de produire des pemphigus expérimentaux.

- a. Ablin (4) prépare des extraits aqueux et éthanoliques de muqueuse oesophagienne d'homme, de boeuf, de singe; mis en contact avec les sérums de pemphigus contenant les anticorps, ils empêchent la fluorescence de ces derniers sur la substance intercellulaire. Ils contiennent donc une fraction antigénique qui a fixé les anticorps.
- b. Grob et Inderbitzin (79) préparent une fraction antigénique à partir de muqueuse oesophagienne de lapin. Ils immunisent des lapins par injection d'un mélange de l'antigène et d'adjuvant de Freund. Ils obtiennent la formation d'anticorps qui, en immunofluorescence indirecte, in vitro, réagissent comme les anticorps P. Les taux d'anticorps suscités varient de $1/80^{\circ}$ à $1/320^{\circ}$. Ils apparaissent chez 6 des 9 lapins immunisés.

La nature de l'antigène reste inconnue, mais il est thermolabile.

- Fait important, les anticorps suscités dans le sang des animaux immunisés ne sont pas retrouvés fixés in vivo sur les épithéliums malpighiens de ces mêmes animaux. Il semble donc

exister une "barrière" entre les anticorps circulants, et l'antigène épithélial. Aucune lésion, clinique ou histologique, n'est d'ailleurs retrouvée.

- c. Dans un travail ultérieur, Inderbitzin et Grob vont plus loin : ils traitent la peau de leurs lapins immunisés par du sodium lauryl sulfonate pendant 10 jours, puis de la neige carbonique le 11e jour. Sur 20 lapins étudiés, 11 fabriquent des anticorps. Sur ces 11 lapins, les 3 ayant les titres les plus forts (1/320e) présentent histologiquement des fentes avec acantholyse. Les auteurs pensent que leur traitement local fait tomber une "barrière" entre anticorps circulants et antigènes épidermiques, et que le contact de taux élevés d'anticorps avec l'épiderme est responsable des lésions histologiques. Ils font ainsi de l'acantholyse du pemphigus un phénomène directement auto-immun. (Il ne faut pas oublier cependant que l'acantholyse existe, sans anticorps, en dehors du pemphigus, les anticorps n'étant donc qu'une cause possible de ce phénomène).

5. Transfert passif du pemphigus

- a. Beutner (26), par des injections intra-dermiques chez le singe de sérum de pemphigus contenant des anticorps, obtient une fixation d'immunoglobulines in vivo au niveau de la substance inter-cellulaire. Mais il n'observe aucune lésion, clinique ou

histologique (différence avec les précédents résultats de Grob et Inderbitzin (79))°

- b. Plus récemment, Sams et Coll. (148) n'arrivent pas à transférer passivement le pemphigus à 4 singes par du sérum humain de pemphigus, malgré une forte liaison des anticorps in vivo pendant plusieurs jours.

Les manoeuvres locales favorisantes (friction vigoureuse de la peau; irradiation aux UV à dose érythémateuse; injection intradermique simultanée de collagénase et d'élastase; sodium lauryl sulfonate; DNCB) se sont révélées inefficaces.

Ils suggèrent l'essai d'un temps de contact plus prolongé des anticorps, et soulèvent deux hypothèses intéressantes :

- le rapprochement avec l'étude de l'encéphalomyélite allergique il y a quelques années : les transfusions de sérum contenant des anticorps anti-substance cérébrale n'arrivaient pas à produire de lésions; on a démontré ultérieurement que la maladie était liée à un phénomène d'hypersensibilité retardée.
- les anticorps dosés dans le sérum sont peut être inhomogènes, liés à des déterminants antigéniques différents. L'anticorps actif dans le déterminisme des lésions pourrait être celui qui est fixé; la preuve en serait donnée si l'on pouvait réaliser le transfert passif de la maladie grâce aux anticorps fixés élués.

c. Des résultats fondamentaux sont par contre obtenus par Chorzelski, Beutner et Coll. (44, 22) par un artifice technique comparable à celui de Grob et Inderbitzin. Ils pratiquent chez le lapin des injections intradermiques répétées de sérum de pemphigus brésilien à fort taux d'anticorps, mélangé à du sérum de sujets sans pemphigus atteints de pneumopathies (ce dernier est supposé fournir du complément). Ils traitent immédiatement le lieu des injections par des applications de DNCB : ils pensent ainsi faire tomber la barrière dermo-épidermique, et augmenter le passage des anticorps circulants vers l'épiderme. Ils obtiennent ainsi des lésions histologiques comportant fentes et acantholyse. Les résultats sont positifs chez 5 des 16 animaux traités. La reproductibilité de ce phénomène est très faible. S'il est confirmé cependant, un pas important sera franchi dans la connaissance de la pathogénie du pemphigus.

Des travaux se poursuivent actuellement chez le singe, et semblent très prometteurs (Wood, 23).

Au total, deux types de preuves semblent obtenus concernant le rôle pathogène des anticorps dans le pemphigus (23) :

1. Des preuves indirectes

a. Les anticorps du pemphigus sont retrouvés sur le lieu même où prend place le phénomène pathologique initial. On y trouve aussi du complément.

- b. Ils sont spécifiques de la maladie, et avec une technique correcte sont retrouvés dans tous les cas en activité.
- c. Leurs titres sont proportionnels à la gravité de la maladie.
Dans 3 cas, ils ont précédé l'apparition des signes cliniques et histologiques.
- d. La fixation expérimentale des anticorps sur la substance inter-cellulaire s'accompagne d'acantholyse.
- e. Plus accessoirement, il faut noter le rôle bénéfique des traitements immuno-suppresseurs (132, 118, 98, 139, 130).

2. Une preuve directe

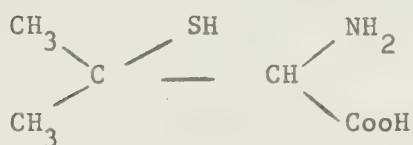
On a réussi dans certains cas le transfert passif à l'animal de la maladie par le sérum des malades.

Sous réserve de la confirmation de ce dernier point, les critères de Witebsky sont remplis.

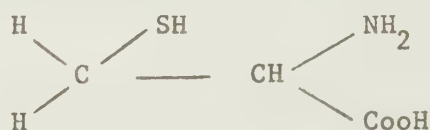
Il existe de fortes présomptions pour que le pemphigus soit une maladie auto-immune. Et malgré ces quelques réserves, c'est ainsi que nous le considérerons au cours de cet exposé.

LA D-PENICILLAMINE : DIMETHYL CYSTEINE

La D-pénicillamine est un amino-acide soufré dérivant de la pénicilline par hydrolyse. Elle a été découverte en 1943 par Abraham et Coll (5) dans les hydrolysats de pénicilline. Sa structure a été précisée en 1949 par Chain : c'est la dyméthyl-cystéine.



PENICILLAMINE

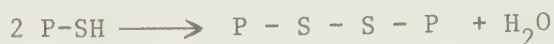


CYSTEINE

Possédant un atome de carbone asymétrique, elle se présente sous deux formes : la D et la L pénicillamine. Ces deux stéréo-isomères possèdent la même activité, mais la D-pénicillamine est moins toxique que la L-pénicillamine. C'est pourquoi on préfère la fabriquer à partir de la pénicilline (on l'obtient ainsi pure) plutôt que par synthèse à partir de la DL valine (on obtient ainsi un mélange des deux stéréo-isomères).

En 1953, Walshe (169) la découvre dans les urines d'hépatiques traités par la pénicilline. Elle est depuis lors l'objet de nombreuses publications.

Son mode d'élimination est le suivant : d'abord oxydée par le cytochrome, elle est ensuite excrétée sous forme de disulfure (11)



A - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

1. Rôle de chélateur

C'est la première des propriétés mises en évidence. Le pouvoir chélateur de la pénicillamine est surtout important vis à vis du cuivre, du plomb, du mercure.

Il semble que le métal soit pris entre le groupe amine et le groupe sulfhydrile :



2. Fournisseur de radicaux SH

De par sa formule, diméthyl cystéine, la pénicillamine est un fournisseur de radicaux thiols.

3. Effet anti-pyridoxine

Cet effet serait plus net pour la L pénicillamine que pour la D pénicillamine. Il a été mis en évidence expérimentalement chez le rat (13), et en clinique chez l'homme (voir plus loin).

4. Effet lathyrogène

L'effet de la pénicillamine sur la synthèse du collagène sera vu plus loin.

5. Inhibition de la croissance virale (73)

La D pénicillamine inhibe la croissance du virus de la polyomyélite in vitro, par inhibition de la synthèse d'ARN viral.

La L pénicillamine est par contre inefficace comme agent antiviral.

6. Action immuno-supressive

Cette action, soupçonnée du fait du succès dans certaines indications thérapeutiques, n'a pu être affirmée de façon certaine. La pénicillamine ne modifie pas la réponse du TTL sous PHA (145).

B - PRESENTATION - POSOLOGIE

La D-pénicillamine est disponible en France à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, sous forme de comprimés à 125 et 250 mg. Elle s'administre per os à la dose moyenne de 1 à 2 g/j.

C - INDICATIONS THERAPEUTIQUES (en dehors de la dermatologie)

Bien que le champ de ses applications se soit élargi, la D pénicillamine a à l'heure actuelle 3 indications principales :

- la surcharge par les métaux lourds, et au premier chef, la maladie de Wilson
- la cystinurie
- la polyarthrite rhumatoïde.

1. La maladie de Wilson

Walshe le premier, en 1956, montre que la pénicillamine augmente l'excrétion urinaire de cuivre, et l'utilise dans la maladie de Wilson avec succès (167, 168) aussi bien sur les manifestations neurologiques qu'hépatiques.

L'action est très supérieure à celle des autres chélateurs, BAL et EDTA. Les doses varient de 600 à 4.000 mg par jour, indéfiniment. Les résultats cliniques sont lents (plusieurs mois) mais très nets.

Depuis 1956, Walshe a prescrit plus de 52 kg de D pénicillamine chez des Wilsoniens ! (134). Une autre statistique importante est celle de Sternlieb et Scheinbergg (154) portant sur 33 wilsoniens. En France, les principales publications sont celles de Boudin, Pépin et Coll. (28) (29).

Un fait important est le rôle prophylactique de la D-pénicillamine chez les Wilsoniens encore asymptomatiques (30, 153)

2. Le saturnisme

L'action de la pénicillamine a été en premier mise en évidence dans le saturnisme par Boulding et Baker en 1957 (32). Elle est nette, mais moindre que celle des autres chélateurs (8).

Les doses sont de 1 kg par jour pendant 1 à 2 semaines. La néphrite saturnine ne semble pas être une contre-indication.

3. Autres surcharges métalliques

a. Intoxication mercurielle

Après les travaux expérimentaux d'Aposhian (12) Dimson (65) rapporte le premier un bon résultat de la pénicillamine dans l'hydrargirisme.

Il semble toutefois que la DL pénicillamine soit beaucoup plus efficace que la D-pénicillamine (152).

b. Intoxication aurique

La D-pénicillamine s'est révélée efficace chez 9 malades intoxiqués au cours d'une chrysothérapie (71). Cette thérapeutique est toutefois peu employée.

c. Dans l'hémochromatose, dans l'argyrisme, la pénicillamine s'est révélée décevante.

4. La cystinurie

La cystine est formée de deux molécules de cystéine liées par un pont disulfure. La rupture de ce pont par la pénicillamine, fournisseur de radical thiol, entraîne la transformation de cystine en cystéine, plus soluble (119, 57, 56, 134).

5. La polyarthrite rhumatoïde

La pénicillamine en tant que thiol réducteur, a la propriété de rompre les ponts disulfures des macroglobulines (IgM) et de les scinder en sous-unités.

Le facteur rhumatoïde étant une molécule d'IgM, on a eu l'idée de

la scinder par la pénicillamine (67, 100) in vitro. Devant le succès de ces tentatives, on a administré la D pénicillamine dans les polyarthrites rhumatoïdes séro-positives. Mais, on s'est bientôt aperçu qu'elle était efficace également dans certaines polyarthrites séro-négatives (99).

Les résultats thérapeutiques parfois controversés, semblent très satisfaisants à Jaffe et Coll. (102, 99, 134) à Lièvre, Camus, et Coll. (120, 38), à Zuckner (177). Pour Jaffe, 25 % des malades n'ont pas toléré le médicament. Mais sur les malades restants, 80 % ont été améliorés au cours de la première année de traitement. Les résultats de Lièvre, Camus et Coll. sont superposables : 82 % de bons et très bons résultats;

Le mode d'action de la pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde est très mal connu. On pensait d'abord qu'elle avait une action dépolymérisante sur le facteur rhumatoïde, en scindant les ponts disulfures. Mais elle est efficace également dans les polyarthrites séro-négatives.

Elle n'agit pas par déplétion en vitamine B6, puisque l'administration simultanée de pyridoxine n'empêche pas son efficacité (101). Un mécanisme immuno-dépresseur est possible mais non démontré. Enfin, rapprochant l'inhibition de la croissance virale sous pénicillamine (73), des travaux de Warren sur la transmission (virale ?) de la polyarthrite chez la souris, Camus et Coll. (38) envisagent une hypothèse séduisante mais non démontrée.

Au total, si l'action thérapeutique semble très satisfaisante, la cause en reste inconnue.

6. Les autres indications de la pénicillamine, en dehors des indications dermatologiques que nous reverrons plus loin, sont beaucoup moins nettes : elle a été essayée dans les macroglobulinémies, la porphyrie aiguë intermittente, la schizophrénie... avec des résultats très douteux.

D - TOLERANCE - INCIDENTS ET ACCIDENTS (en dehors de la dermatologie)

Prescrite souvent à fortes doses et de façon prolongée voire indéfinie, la pénicillamine est dans l'ensemble très bien tolérée, mais nécessite cependant une surveillance stricte au cours de son administration, du fait de la possibilité de certains incidents, ou accidents plus sérieux.

De tous ces effets secondaires, le plus fréquent sans nul doute est l'apparition en début de traitement (dans les 10 premiers jours en règle) de phénomènes d'intolérance cutanée de type urticarien. Mis à part les incidents dermatologiques, que nous reverrons plus loin (et dont nous rapprocherons les lupus pénicillaminiques) on retrouve essentiellement :

1. Des troubles hématologiques

Une leucopénie, et surtout une thrombopénie (Walshe 134), peuvent être notés, dont le mécanisme reste obscur : il ne s'agit pas d'un effet cytotoxique direct, mais plutôt d'un mécanisme immunologique.

On signale 1 cas mortel d'agranulocytose (99). Ces accidents hématologiques sont très rares. Ils imposent la surveillance régulière de la formule sanguine.

2. Des troubles digestifs

Ils se voient surtout lors des fortes posologies, supérieures à 1,50 g.

Ils sont assez fréquents : 25 % des malades de Jaffé (99).

Ils consistent en anorexie, nausées, vomissements, gastralgies.

On observe également avec une certaine fréquence une agueusie, liée à la déplétion en cuivre et justifiant l'adjonction systématique de ce dernier au cours du traitement.

3. Des manifestations articulaires

Sternlieb et Scheinberg (154) ont observé des arthralgies chez leurs Wilsoniens sous D-pénicillamine, sans pouvoir de façon sûre les rattacher au médicament.

4. Des manifestations neurologiques

Surtout vues avec la DL pénicillamine, sont rattachées à une carence en vitamine B6 : céphalées, cataractes, névrites optiques (161). L'administration simultanée de pyridoxine doit être systématique.

5. Il n'y a pas d'effet sur la naissance des enfants (134 Crawshall) pas d'effet tératogène.

6. Des accidents rénaux

Ces derniers, assez rares, sont les plus sérieux des accidents dus à la pénicillamine. Ils sont beaucoup plus fréquents avec la DL pénicillamine, comme l'ont fait remarquer les auteurs français (28, 29). Ils sont régressifs à l'arrêt du traitement. A l'état mineur, il ne s'agit que d'une simple protéinurie. Dans leur forme complète, il s'agit d'un véritable syndrome néphrotique, signalé à plusieurs reprises (165, 134, 29, 103).

Cette complication peut apparaître même avec des doses faibles, et parfois précocément. Son mécanisme est discuté. Une étude de ponctions-biopsies rénales en microscopie optique et électronique met en évidence des dépôts d'immunoglobuline et de complément sur la membrane basale du glomérule (Jaffé 103, Seligman 151) rattachent ce syndrome néphrotique à la "maladie des complexes immuns circulants".

En conclusion, mis à part un cas mortel d'agranulocytose, les accidents sérieux sont rares. Ils ont encore été réduits par l'emploi exclusif de D pénicillamine. Pour Walshe (134) il s'agit dans la majorité des cas de phénomènes d'intolérance de nature immunologique, tant pour les accidents cutanés que sanguins ou rénaux. Ils cèdent de façon remarquable à la corticothérapie. Amos (134) a d'ailleurs retrouvé au cours d'intolérances à la pénicillamine, des anticorps circulants anti-pénicillamine.

LA RENCONTRE : OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mme Marie-Louise G... 57 ans, bretonne, sans profession, est transférée du service du Pr. Delbarre dans notre service en octobre 1970, pour une éruption bulleuse, survenue en cours de traitement pour une polyarthrite rhumatoïde par prednisone et D-pénicillamine.

La maladie rhumatismale a débuté cliniquement en février 1968 et s'est étendue dans un bref délai aux poignets, coudes, épaules, genoux, chevilles. L'évolution est rapide, la sérologie très positive (latex 1/40.000, Waaler-Rose 1/1.024).

La malade est d'abord mise aux sels d'or et à l'indométhacine en 1968, puis, en raison de la persistance des poussées, à la prednisone (15 mg/j) qu'elle prenait irrégulièrement.

Elle est de nouveau hospitalisée en rhumatologie (service du Pr. Delbarre) en mars 1970 pour des poussées fréquentes. Le bilan immunologique révèle la présence d'anticorps antinucléaires + à 1/10 sans cellules LE; d'anticorps antithyroïdiens, hémagglutination + à 2/1.280, précipitation en gélose (-); latex + à 1/80.000; Waaler-Rose + à 1/1.024).

Devant le caractère très évolutif de la maladie et la forte positivité de la sérologie, on décide d'instituer, le 28 mars 1970, un traitement par la D-pénicillamine (D-P), débutant à 1 g/j, associé à 15 mg de prednisone.

L'évolution dès lors est marquée :

- par deux accès fébriles en début de traitement, isolés, peut être dus à la D-P
- par une nette amélioration de l'état articulaire permettant, en maintenant la dose de D-P, de baisser le cortancyl à 10 mg/j).

En mai 1970, la D-P est élevée à 2 g/j, la prednisone baissée à 8 mg.

En octobre 1970, apparaissent des lésions érythémateuses et bulleuses péri-ombilicales. La D-P est arrêtée le 19 octobre, le cortancyl maintenu à 10 Mg/j.

La malade entre dans le service le 22 octobre 1970. A l'entrée, chez cette malade en rémission sur le plan articulaire, sans fièvre et en bon état général, on constate, disséminées sur tout le corps mais respectant la face et le cuir chevelu, des lésions polymorphes, faites de plaques érythémateuses sur lesquelles siègent des bulles de taille variable, des croûtes, des lésions érosives. Cet aspect clinique est plutôt celui d'une maladie de Dühring, mais l'éruption n'est pas douloureuse. Le frottement en peau saine ne provoque pas de décollement cutané.

Fait important, les muqueuses sont intactes et le resteront durant toute l'évolution.

Rien dans ce tableau n'orientait vers le pemphigus.

Mais :

- Les CYTODIAGNOSTICS de plusieurs bulles révèlent quelques placards typiques de cellules de pemphigus : détachées de leurs voisines par acantholyse, volumineuses, arrondies, à gros noyau basophile, et à condensation cytoplasmique basophile périphérique (fig. 2).
- LES BIOPSIES CUTANÉES montrent deux types de lésions bulleuses et des lésions inflammatoires non bulleuses; les bulles sont intraépidermiques par acantholyse. Mais les images typiques de pemphigus sont rares; l'acantholyse est rarement complète, créant plus souvent des déchirures que des ségrégations cellulaires, avec parfois un aspect régulièrement alterné "en fermeture éclair" : et, surtout, il s'ajoute aux images d'acantholyse des lésions de nécrose éosinophile touchant soit le toit de la bulle, soit des cellules isolées par acantholyse : cette image de nécrolyse épidermique évoque l'érythème polymorphe et même le syndrome de Lyell

Dans les lésions non bulleuses, l'épiderme est attaqué par un infiltrat dense et diffus de polynucléaires.

Ces images évoquent un érythème polymorphe ou une toxidermie.

Pour résumer ces lésions histologiques complexes, elles comportent d'une part des signes de pemphigus parfois atypiques,

d'autre part des signes de cytotoxicité évoquant un érythème polymorphe.

- Le sérum de la malade, étudié en immunofluorescence indirecte en présence d'une coupe d'épithélium malpighien stratifié d'oesophage de lapin (Dr. Delpech) révèle des anticorps ant substance intercellulaire épidermique (anticorps de pemphigus) positifs à 1/1.600.

L'évolution est alors très remarquablement rapide. La D-P étant déjà supprimée, la malade est soumise à une corticothérapie d'attaque modérée pour un pemphigus (80 mg de prednisone tous les deux jours). Les lésions cutanées régressent très rapidement, permettant de baisser assez vite la dose de prednisone à 50 mg tous les deux jours.

Au début de décembre 1970, il ne reste plus de lésions bulleuses. Par contre, le bilan immunologique montre encore des anticorps ant substance intercellulaire + au 1/1.600, donc inchangés malgré la disparition des signes cliniques : des anticorps antimuscle strié +; des anticorps antithyroïdiens (hémagglutination + à 1/640, précipitation en gélose négative), tandis que les anticorps antinucléaires, anti-estomac et antisurrénale sont négatifs.

Fait remarquable, quelques jours après ce bilan immunologique encore positif, survient une poussée bulleuse la plus typique de pemphigus histologiquement et cytologiquement dont la régression fut rapide.

Actuellement, cette malade suivie régulièrement tant en rhumatologie que dans notre service, ne prend plus que 12 mg de prednisone par jour. Avec ce traitement, la polyarthrite rhumatoïde est bien contrôlée, bien que la sérologie reste toujours positive (latex 1/80.000 à Cochlin) et la vitesse de sédimentation globulaire encore un peu accélérée. Sur le plan dermatologique, il ne reste plus aucun signe, et surtout les anticorps antisubstance intercellulaire ont disparu (Pr. Thivolet, Dr. Delpech, mars 1971).

L'immunofluorescence directe mettant en contact le sérum de la malade avec son propre épiderme, ne montre pas de fixation d'anticorps in vivo. Par contre, on trouve encore des anticorps anti-thyroïdiens (+ au 1/640). Les anticorps antinucléaires (+ au 1/5) et anti-estomac sont faiblement positifs.

Telle est cette observation exceptionnelle, d'où il faut retenir trois points importants :

- Il s'est agi d'un accident aigu, survenu au 6e mois d'un traitement par D-P, qui a disparu rapidement après arrêt de la D-P, et n'a pas récidivé comme l'aurait fait un pemphigus spontané, aux doses actuelles de corticothérapie, aussi faibles qu'avant l'épisode bulleux;
- cet épisode aigu associe des signes de toxidermie et des signes de pemphigus. Ces derniers deviennent plus importants lors de la dernière poussée.
- Il existe chez cette malade un terrain immunologique très particulier.

OBSERVATION 2

Mme Marcelle E..., 60 ans, est adressée par le service du Pr. Lièvre en mai 1971 pour une éruption érythémateuse et bulleuse, apparue au cours du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) par prednisone et D-pénicillamine.

La PR a débuté en mars 1969 aux poignets, et s'est étendue rapidement aux coudes, aux épaules, aux genoux, aux chevilles. Les traitements successifs comportent aspirine, triamcinolone, infiltrations locales de corticoïdes, antipaludéens de synthèse. Mais devant la persistance des lésions, la malade est hospitalisée pour la première fois en rhumatologie en septembre 1970. On constate à cette date des manifestations articulaires diffuses et évolutives. Sur le plan biologique, la VS est à 87/119, le latex positif au 1/80e, le Waaler Rose positif au 1/1.024. Les anticorps antinucléaires et les cellules LE sont négatifs. La malade est mise à la D-pénicillamine en septembre 1970 (500 mg, puis 750 mg/j) associée à la prednisone (4 mg/j) et à l'indométhacine (50 mg/j).

Au 8e jour, apparaît une réaction urticarienne du visage et du cou, nécessitant l'arrêt du traitement.

La D-pénicillamine est reprise au bout de 5 jours, sans nouveau problème cutané.

L'évolution rhumatologique est dès lors satisfaisante.

Les douleurs s'amendent, le test de Waaler-Rose n'est plus positif qu'au 1/50e, la VS reste cependant accélérée.

- Un épanchement du genou gauche impose une deuxième hospitalisation en mars 1971. La D-pénicillamine est portée alors à 1 g/j, tandis que l'on maintient la prednisone (4 mg) et l'indométhacine (50 mg/j).
- Vers le milieu du mois d'avril 1971, alors que la malade est sous D-pénicillamine depuis 6 mois, apparaît un prurit, puis des lésions papuleuses qui évoluent en quelques jours vers un décollement épidermique et qui laissent apparaître des érosions post-bulleuses. Ces lésions peu nombreuses siègent sur la face antérieure du tronc et sur le dos. Elles se recouvrent secondairement d'une squame croûte.

La D-pénicillamine est arrêtée début mai. Une biopsie pratiquée à cette date montre une ébauche de vésiculation sous-épidermique avec réaction inflammatoire du derme, compatible avec un diagnostic de toxidermie bulleuse.

La recherche d'anticorps anti-substance inter-cellulaire est négative. Par contre, il existe des anticorps anti-nucléaires positifs au 1/8e.

Les lésions cutanées s'étant amendées spontanément, la D-pénicillamine est reprise le 20 mai. Les lésions cutanées vont alors réapparaître et s'étendre, sans d'ailleurs jamais d'atteinte muqueuse,

et au début de juin 1971, on note une éruption bulleuse et croûteuse du tronc, de l'abdomen, du dos, rappelant un peu le pemphigus séborrhéique. La D-pénicillamine est alors définitivement arrêtée.

- La biopsie d'une lésion bulleuse du dos montre à cette époque deux types de lésions :

1. un aspect de nécrose totale de l'épiderme qui cadre bien avec le diagnostic de toxidermie;
2. une acantholyse partielle rappelant certaines bulles de pemphigus, mais sans jamais de cellule monstrueuse.

La déhiscence de l'épiderme présente un aspect de "fermeture éclair" déjà notée sur les coupes de l'observation I.

- La Recherche d'anticorps anti-substance intercellulaire est faiblement positive (au 1/10e); il existe d'ailleurs un phénomène d'interférence avec la réaction nucléaire, très forte à cette dilution, et qui avait, dans un premier temps, fait croire à l'absence d'anticorps anti-substance inter-cellulaire.

- A la fin du mois de juin, les lésions cutanées commencent à régresser. Cependant, le frottement d'une lésion érythémateuse du poignet gauche fait apparaître un véritable signe de Nikolsky, dont la biopsie montre, une fois de plus, un décollement bulleux dans la partie superficielle du corps muqueux, avec acantholyse partielle sans cellule de type pemphigus, l'acantholyse s'accompagnant comme

précédemment d'un processus de nécrose cellulaire. Le taux des anticorps anti-substance inter cellulaire s'est élevé : 1/50e, avec persistance d'anticorps anti-nucléaires.

- En octobre 1971, la D-pénicillamine étant arrêtée depuis près de 4 mois, il n'y a plus aucun signe cutané. Les anticorps anti-substance intercellulaire sont redevenus négatifs.
- Un nouveau contrôle est négatif en janvier 1972.

AU TOTAL, 5 points sont à souligner :

1. Il s'agit ici aussi d'un accident aigu survenu au 6e mois de traitement par la D-pénicillamine.
2. Un premier arrêt de la drogue s'est accompagné d'une sédation des bulles, sa reprise d'une extension de l'éruption; son arrêt définitif a été suivi d'une disparition complète des lésions cutanées.
3. Il existe histologiquement l'association de signes de toxidermie et de pemphigus.
4. Les anticorps (anti épiderme amis aussi anti-nucléaires) se sont positivés au cours de l'atteinte cutanée.
5. Bien que beaucoup moins complexe que la précédente sur le plan immunologique, cette malade présente néanmoins une polyarthrite rhumatoïde séro-positive. La recherche des divers anticorps anti-organes n'a pas pu être pratiquée.

ON EVOQUE LE PASSE : LITTERATURE

I. PEMPHIGUS ET D-PENICILLAMINE

Il n'existe dans la littérature, qu'une seule observation très proche des nôtres : celle de Degos, Touraine et Coll. (45), en 1969.

Il s'agit d'un garçon de 18 ans, mis à la D-pénicillamine pour une maladie de Wilson diagnostiquée en 1963, et qui présente en 1967, après 4 ans de traitement, une stomatite érosive bientôt accompagnée de lésions bulleuses au niveau de l'ombilic, des commissures labiales, et autour des ongles. Le cytodiagnostics, l'histologie, des AC anti-substance intercellulaire + au 1/50e, confirment le diagnostic de pemphigus.

Le malade est mis à la corticothérapie (40 mg/j), tandis que la D-pénicillamine, d'indication impérieuse, est poursuivie. Les particularités de cette observation par rapport aux nôtres, sont :

- le caractère typique du pemphigus sur le plan clinique, avec en particulier lésions muqueuses;

- l'amélioration rapide des lésions cutanées à chaque tentative d'arrêt de la DP, et leur récurrence à la reprise du médicament.

L'évolution persistante actuelle, à plus de 4 ans du début, et bien que plus discrète, avec le maintien de la DP et des corticoïdes.

II. PEAU ET D-PENICILLAMINE

I. UTILISATIONS DE LA D-P EN DERMATOLOGIE

A/ D-P ET SCLERODERMIE

1. Lathyrisme

- Des animaux nourris avec des pois de type *Lathyrus adoratus* présentent des lésions diffuses du tissu conjonctif (os, vaisseaux, tendons...) (122)
- le facteur responsable est le β -amino-propionitrile (BPAN)
- cet effet "lathyrogène" a pour origine une action sur la polymérisation du collagène :

le collagène mature est formé par la polymérisation d'une unité de base, le tropocollagène ou α -collagène, ou collagène soluble, que l'on peut extraire dans une solution saline à froid. L'augmentation de la solubilité du collagène témoigne d'une diminution de son degré de polymérisation, c'est-

à-dire une diminution dans la formation des ponts intra-moléculaires (19, 41).

2. La pénicillamine possède des propriétés lathyrogènes proches de celles du BAPN : elle augmente la solubilité du collagène dermique, probablement grâce à ses radicaux thiols qui inhiberaient la formation des ponts disulfures intra-moléculaires (128, 83).

Elle agit également au niveau du tissu élastique, en inhibant la formation des desmosines (135).

3. Harris et Sjoerdma (83) constatent qu'au cours de la sclérodermie, on observe une baisse du rapport collagène soluble/collagène insoluble, Rapprochant ce fait de l'action solubilisante de la Pénicillamine sur le collagène, ils préconisent son emploi au cours de la sclérodermie.

Mais les résultats sont très décevants :

- Si Barri (14), sur 3 patients, obtient 2 bons résultats, Fulghum (72) n'obtient aucun succès sur 5 patients, mais des effets secondaires marqués.

Signalons que l'autre agent lathyrogène, le BAPN, donne aussi peu de succès (111).

Au total, l'effet lathyrogène de la pénicillamine observé in vitro n'a aucune répercussion in vivo dans la sclérodermie, et ce traitement a vite été abandonné.

4. Notons que Copenhagen (134) a utilisé la D pénicillamine dans les chéloïdes avec certains résultats.

B/ DP dans la maladie de Darier et les autres troubles de la kératinisation.

La DP pourrait de par ses propriétés pharmacologiques, diminuer de deux manières la kératinisation :

1. en bloquant la fonction des ponts disulfures responsables de la kératine dure;
2. en créant une déficience locale en cuivre, ce dernier pouvant être un agent catalyseur nécessaire au cours de la kératinisation (on a montré cependant qu'au cours de la maladie de Wilson traitée par la pénicillamine, la concentration en cuivre dans les cheveux ne varie pas) (74).

Ceci amène Beer (16) a essayer la DP dans la maladie de Darier. Sur 6 malades, il obtient 3 bons résultats : diminution dans la taille des végétations kératinisées, sans disparition cependant.

Ces essais ne semblent pas avoir été poursuivis par d'autres auteurs.

C/ DP et acrodermatitis enteropathica

- Javett (104) devant l'échec de la diodoquine sur les manifestations

cutanées de l'A.E. chez un enfant, le met à la DP. Il constate une amélioration rapide des signes cutanés, et surtout une repousse des cils et des cheveux. Les signes cutanés réapparaissent au bout de 6 semaines mais la repousse des cheveux se maintient.

- Moynahan (127) pense qu'au cours de la maladie, un déficit enzymatique est responsable de l'accumulation de peptides toxiques, et que la DP, comme la diodoquine, agit en bloquant ces peptides (qui ont peut être des radicaux sulfhydriles...).

D/ DP et pigmentation de la chlorpromazine

Greiner (77) fait disparaître avec de la DP une pigmentation apparue au cours d'un traitement par la chlorpromazine. Il suggère que la DP, en chélatant le cuivre, inhibe la dopa-oxydase, et ainsi diminue la formation de mélanine à partir de la tyrosine.

E/ DP et toxidermie aurique

Davis (59) observe la guérison d'une toxidermie aurique après 7 jours de traitement à 1 g/jour. L'effet est lié au rôle chélateur de DP sur le métal car il y a augmentation de l'excrétion urinaire d'or dans les urines et les fécès.

F/ DP et tri-symptôme de Gougerot

Guilaine (80) met à la DP une malade présentant un tri-symptôme de Gougerot lié à la présence d'une cryoglobuline mixte

IgG-IgM. Il observe une quasi disparition des signes cutanés. La DP mise en contact in vitro avec la cryoprécipité le fait disparaître (on sait déjà que la DP scinde les macromolécules globuliniques par action sur les ponts disulfures).

II. ACCIDENTS CUTANES DE LA DP (EN DEHORS DES ACCIDENTS BULLEUX-IMMUNOLOGIQUES)

A/ Les plus fréquents sont de nature allergique

Ce sont des accidents précoces, survenant au cours du premier mois, et souvent dans les 10 premiers jours. Ils consistent en nappes érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, morbilliformes, du type urticarien, avec généralement prurit et fièvre.

- Sur 33 maladies de Wilson sous DP, Sternlieb et Scheinberg (154) observent 6 éruptions de ce type.
 - Sur 22 PR, Lièvre et Coll (147) en mentionnent 1.
 - On ne retrouve pas de statistique globale sur la fréquence de ces manifestations, mais elles semblent extrêmement courantes (59, 120, 6, 170, 28, 75).
 - Elles peuvent être très intenses, purpuriques et pétéchiiales, (125, 126) obligeant à l'arrêt du traitement.
- Elles disparaissent alors rapidement, mais souvent reprennent si l'on recommence la thérapeutique.

- Au cours de la maladie de Wilson, où le traitement doit impérativement être poursuivi, ces éruptions allergiques précoces sont particulièrement gênantes.

L'expérience de "désensibilisation" pratiquée par Mirouze (126) est donc très intéressante : chez une enfant ayant présenté à plusieurs reprises une allergie cutanée sévère sous DP, on commence à 1 mg/j en augmentant très lentement, ce qui permet au bout de plusieurs mois d'atteindre une posologie de 2,50 g/j sans accident.

★ Signalons à ce propos qu'il peut exister une sensibilité croisée avec la pénicilline (40).

B/ D'autres semblent en rapport avec l'"effet lathyrogène" de la DP

Ce sont des accidents tardifs, survenant généralement après 1 an de traitement à forte dose (2 g/j).

Il s'agit de lésions bulleuses et hémorragiques survenant en particulier aux points de pression, plus ou moins parsemées de papules en grains de mil.

Elles cicatrisent avec des séquelles pigmentaires, il persiste souvent une peau fripée, parsemée de petites papules acuminées blanchâtres.

- Sternlieb et Scheinberg (154) mentionnent 6 accidents de ce type sur 33 wilsoniens.

- Katz rapporte (108) une observation similaire au cours d'une maladie de Wilson, de même que Christeler (50), et Jaffé au cours d'une polyarthrite rhumatoïde.
- Dans l'observation de Beer (7), des lésions semblables sont apparues beaucoup plus précocément, après 1 mois de traitement chez un jeune cystinurique.
- La jeune malade que présente Rimbaud (142), est celle pour laquelle Mirouze (126) avait pratiqué une "désensibilisation" à la DP; après 3 ans, ayant atteint des doses de 2,5 g/j sans accident allergique cutané nouveau, il concluait au succès de la méthode. Or, 1 an 1/2 après sont apparues des lésions bulleuses et kystiques aux points de pression, puis à distance, de mécanisme différent.
- L'aspect histologique de ces lésions est toujours le même : (108, 154, 50, 142).
Il s'agit de bulles hémorragiques sous-épidermiques, avec des inclusions kystiques épidermiques dans le derme.

Au total, l'aspect clinique et histologique de ces lésions, évoque l'épidermolyse bulleuse, titre sous lequel sont présentées certaines de ces observations (17, 142).

C/ Des lésions ulcératives des muqueuses, buccale, digestive, vaginale, sont mentionnées par Duckett (68), Bennet (18), Thivolet (159).
Elles sont rattachées par leurs auteurs à une action toxique directe.

D/ Sécheresse et desquamation du visage, surtout au niveau du front et des sillons naso-géniens, sont présents chez 4 malades de Sternlieb sur 33 (154). Elles apparaissent après quelques mois de traitement, et disparaissent spontanément sans qu'il soit besoin d'arrêter celui-ci.

E/ Une onichodystrophie associée, chez la malade de Thivolet (159), à la glossite et à la chéilite.

F/ Enfin, une odeur "sulfureuse" des téguments est signalée par Zuckner (145) et Camus (39).

En conclusion, les accidents cutanés de la D-pénicillamine, en dehors des manifestations allergiques de début, sont très rares, et généralement de peu de gravité, en dehors des lésions à type de pemphigus que nous avons rapportées.

Ils obligent rarement à l'arrêt définitif du traitement. Dans les cas où la poursuite du traitement est impérative (maladie de Wilson, cystinurie) et ce au long cours, on arrive généralement à trouver une dose d'équilibre. Lorsque l'intolérance de départ est trop violente, une tentative de désensibilisation par des doses très lentement progressives peut amener une solution.

III. AUTO-IMMUNITE ET D-PENICILLAMINE

On sait depuis peu que la D-pénicillamine peut provoquer l'induction de syndromes lupiques.

1. Caille et Coll. (37, 82) publient l'observation d'une maladie de Wilson traitée par la D-pénicillamine avec un résultat neurologique très favorable, et dont l'évolution est marquée par la survenue à deux reprises, à un an d'intervalle, d'un syndrome lupique clinique et biologique, régressant complètement à l'arrêt de la D-pénicillamine. Fait à noter, malgré les réserves à apporter à l'interprétation de cet examen, le test de migration leucocytaire en présence de DNA et de D-pénicillamine montre une inhibition significative de la migration des leucocytes.
2. Boudin et Coll. (31) rapportent une observation voisine, d'une maladie de Wilson traitée à la D-pénicillamine avec apparition, après 17 mois de traitement, d'un syndrome lupique clinique et biologique. Ici, cependant, 2 ans et demi après l'arrêt de la D-pénicillamine, persistent quelques cellules LE qui font réserver le pronostic. Les auteurs ont connaissance de 3 cas supplémentaires, ce qui porte à 5 le nombre de lupus induits par la D-pénicillamine.

QU'EN EST-IL A PRESENT ? DISCUSSION

QUE CONNAIT-ON SUR L'ETIOLOGIE DU PEMPHIGUS ?

Nous avons donc admis, avec les réserves faites plus haut, que le pemphigus est une maladie auto-immune dont la pathogénie est liée aux auto-anticorps. Le mécanisme de formation de ces anticorps, c'est-à-dire l'étiologie réelle de la maladie, reste par contre pratiquement inconnue.

1. Deux cas de "pemphigus" congénital sont rapportés en 1925 (133).

Mais l'absence, à cette date, de critères autres que cliniques, le diagnostic ne peut être tenu pour certain. L'évolution n'est pas décrite (on pourrait évoquer par exemple un transfert d'Ac maternels; une maladie héréditaire).

Hormis ces cas exceptionnels, on ne connaît pas de familles de pemphigus, comme des familles de lupus ou d'hypertension.

2. On ne retrouve pratiquement jamais de facteur déclenchant au départ de la bullose. C'est pourquoi une observation comme celle de

Chorzelski (45) est exceptionnelle, tant sur le plan de la fréquence que sur celui de l'intérêt pathogénique.

- Il rapporte un cas de pemphigus typique, avec acantholyse histologique et immunofluorescence indirecte (1/1.280) et directe positives, survenant 10 mois après une brûlure qui n'a pas cicatrisé, et s'étendant à partir de celle-ci. Il fait de la brûlure le facteur provoquant la formation d'Ac (20, 21, 118), et en vertu d'une pré-disposition génétique du sujet, ceux-ci auraient continué à se former, provoquant l'apparition d'un vrai pemphigus.
- Il mentionne également un autre malade, atteint de myasthénie, qui a développé un pemphigus à partir d'une brûlure du 2e degré, 14 jours après thymectomie (Ce dernier semble plus une coïncidence, étant donné ce que l'on sait de l'association pemphigus, myasthénie, thymome).

3. Les pemphigus "iatrogènes" sont tout aussi exceptionnels. Outre nos malades et celui de Degos et Touraine (63), nous n'avons retrouvé dans la littérature que deux autres cas :

- un cas de Chorzelski et coll. (46) induit par l'Irgapyrine (Butazolidine + pyramidon) : un sujet qui prenait de l'Irgapyrine depuis des années pour des douleurs articulaires, développe une

éruption purpurique et hémorragique généralisée. Une IFI systématique révèle des Ac P à un taux de 1/100e. Au fur et à mesure de la régression de la toxidermie, les lésions prennent un aspect typique de pemphigus séborrhéique, tandis qu'histologie et cyto-diagnostic montrent une acantholyse typique. L'évolution, chronique, sera d'ailleurs celle d'un pemphigus séborrhéique, même après arrêt de la drogue.

- Un cas de Schuppli (149), également consécutif à la prise d'Irgapyrine. Ici, l'observation est beaucoup moins nette, il n'y a pas eu de dosage d'Ac, et le diagnostic a longtemps erré entre dermatite herpétiforme, syndrome de Lyell, et pemphigus, jusqu'à qu'apparaisse une image histologique d'acantholyse franche.
- Beutner (22) souligne que la butazolidine est par ailleurs un facteur déclenchant connu de l'anémie hémolytique auto-immune.

4. La mise en cause d'un facteur infectieux externe, viral (117), ou mycoplasmique (76) n'avait pas de fondement réel. Elle revient en force à l'heure actuelle, avec les théories virales de l'auto-immunité.

- Rappelons brièvement les principales hypothèses émises sur l'origine du phénomène d'auto-immunité :

a) modifications antigéniques des tissus de l'hôte (par altération physique ou chimique, ou liaison avec un haptène) : les Ac sont formés contre un composant anormal des tissus.

- b) démasquage des Ag de l'hôte, qui normalement n'arrivent pas au contact des cellules immuno-compétentes : les Ac sont formés contre un composant normal des tissus.
 - c) Parenté Ag entre les tissus de l'hôte et l'agent immunisant, avec réaction croisée.
 - d) Anomalies de l'appareil immuno-compétent.
- Les myxovirus (94) virus à RNA représentés principalement par les virus de la grippe, paraissent sur le plan théorique pouvoir interférer avec l'auto-immunité :
- a) ils possèdent une neuraminidase, susceptible de déterminer des modifications antigéniques des tissus hôtes.
 - b) ils semblent également pouvoir se fixer sur des cellules hôtes pour former un nouveau complexe antigénique;
 - c) ils pourraient par leur action cytolytique démasquer des antigènes cachés;
 - d) ils sont capables d'incorporer les structures antigéniques des milieux sur lesquels ils poussent.
- Les confirmations expérimentales sur les rapports myxovirus-auto immunité étaient par contre parcimonieuses.
- Or, plusieurs auteurs viennent récemment de retrouver des organites ressemblant morphologiquement à des myxovirus, au cours du LED, dans les reins (126), puis la peau (127, 128, 129). On ne les a

encore jamais mis en évidence au cours du pemphigus. Soulignons cependant que les organites :

- . ne sont pas retrouvés en contre-coloration

- . ne permettent pas le passage en série de l'affection.

- Le pemphigus foliacé brésilien, pemphigus "épidémique", constitue une entité troublante : retrouvé dans des zones bien circonscrites du Brésil, et dans les zones adjacentes de Bolivie, Paraguay, Argentine, survenant dans ces régions en foyers localisés, explosifs, son étiologie infectieuse semble hautement probable. Et dans cette hypothèse, on est frappé alors par la parfaite similitude, tant clinique que biologique, des PF endémiques et non endémiques.
- Peut être les recherches en cours à l'heure actuelle sur l'animal des rapports "auto-immunité-tumeurs-virus" amèneront-elles des données valables (124, 70).

NOS OBSERVATIONS

I. OBSERVATION I

1. La relation entre lésions cutanées et D-pénicillamine ne fait pas de doute : l'éruption s'est produite alors que la malade prenait le médicament depuis 6 mois; elle a rapidement rétrogradé à l'arrêt

de la D-pénicillamine. Elle n'a pas récidivé en l'absence de reprise du médicament, alors que la corticothérapie maintenue pour la polyarthrite rhumatoïde était minime.

2. Mais a-t-on le droit de parler de pemphigus devant cette éruption ?

a) Certes, de nombreux points sont atypiques :

- cliniquement, l'aspect des lésions cutanées évoquait plutôt la dermatite herpétiforme. Il n'y avait pas d'atteinte muqueuse.
- histologiquement, les signes de toxidermie sont très nets, et parfois prédominants. L'acantholyse est assez discrète, aboutissant souvent à de simples fentes plutôt qu'à des bulles.
- du point de vue évolutif, la régression complète observée après arrêt de la D pénicillamine ne se voit pas au cours des pemphigus spontanés.

b) Cependant, quel autre diagnostic porter, lorsque s'associent à des lésions bulleuses :

- la présence de cellules de pemphigus typiques au cyto-diagnostic de Tzanck;
- la bulle par acantholyse à l'histologie;
- enfin, les anticorps anti-substance inter-cellulaire, dont on a vu la spécificité quasi parfaite ? (Rappelons d'ailleurs que

dans les cas où elle s'est trouvée en défaut - brûlures, syndrome de Lyell - les taux étaient bas, inférieurs au 1/50e, alors qu'ici ils atteignent 1/1.600e).

Il nous paraît donc qu'à une période donnée, on est en droit de parler chez cette malade de pemphigus, en relation avec la prise de D-pénicillamine.

Doit-on considérer ce pemphigus comme révélé par la D-pénicillamine ou induit par elle ?

- a) La guérison clinique et immunologique complète et rapide est plus en faveur de la seconde éventualité, mais deux arguments manquent :
 - l'existence ou non d'anticorps chez la malade avant mise à la D-pénicillamine. Et dorénavant, toute mise à cette thérapeutique devrait être précédée d'une recherche d'anticorps anti-substance intercellulaire;
 - l'évolution ultérieure de cette patiente, car la survenue d'un pemphigus dans les années à venir ne peut être éliminé.
- b) A l'inverse, dans le cas de Degos et Coll. le déclenchement d'un pemphigus latent est plus plausible, la maladie continuant à l'heure actuelle à évoluer pour son propre compte.

3. Fait très particulier à cette observation, le terrain immunologique de la malade est très riche : présence d'anticorps antinucléaires,

anti-muscles, anti-thyroïdien, anti-estomac, très forte positivité des tests au latex et de Waaler Rose. Ce terrain explique peut être les taux très élevés d'anticorps anti-substance intercellulaire, pour une atteinte cutanée somme toute modérée.

II. OBSERVATION 2

1. Ici, la relation causale entre D-pénicillamine et éruption bulleuse est encore plus évidente : l'arrêt de la D-pénicillamine a entraîné une diminution des lésions, sa reprise une augmentation, son arrêt définitif la guérison.

2. S'agit-il d'un pemphigus ?

- L'aspect clinique est évocateur d'un pemphigus séborrhéique.
- L'histologie révèle, associée à des signes de toxidermie, une acantholyse certaine, mais sans cellules monstrueuses de type pemphigus ;
- Les anticorps anti-substance inter-cellulaire sont retrouvés, bien qu'à des taux modérés (1/50e).

Au total, cette observation, moins démonstrative que la précédente, nous paraît pouvoir cependant être rangée dans le même cadre.

En conclusion : on ne peut qu'être frappé par la ressemblance de ces deux observations :

- Survenue, au 6e mois d'un traitement par la D-pénicillamine pour polyarthrite rhumatoïde, d'une éruption bulleuse avec acantholyse et

anticorps anti-substance intercellulaire, régressant complètement après arrêt de la D-pénicillamine.

- Le point choquant dans le terme de "pemphigus" que nous voudrions attribuer à ces éruptions, est leur caractère résolutif. C'est pourquoi le terme de "syndrome pemphigoïde", s'il ne risquait de prêter à confusion avec la pemphigoïde bulleuse, nous paraîtrait plus correct.
- Soulignons enfin, comme une donnée pathogénique certainement très importante, que nos deux malades sont atteints de polyarthrite rhumatoïde, c'est-à-dire présentent des réactions immunitaires particulières, même si la seconde est, à ce point de vue, moins spectaculaire que la première. Ces deux observations nous paraissent donc différer de celles de Degos survenant au cours d'une maladie de Wilson. L'on distingue également leur mode évolutif.

HYPOTHESES D'ACTION

La DP a provoqué chez nos malades l'apparition de bulles par acantholyse, avec présence d'auto Ac. P.

Il reste à expliquer par quel mécanisme la DP a induit ces "Pemphigus".

Plusieurs hypothèses peuvent être discutées :

1. Effet toxique direct

- la DP altère, de par ses propriétés biochimiques, la substance fondamentale, est susceptible de la "dissoudre", et ainsi de provoquer l'acantholyse.
- L'apparition des Ac est alors un phénomène d'accompagnement, ne témoignant nullement d'une origine auto-immune de la maladie. On les considère alors comme les Ac anti-myocarde du syndrome de Dressler, ou les Ac anti-parenchyme hépatique de l'hépatite.
- Leur mécanisme de formation est inconnu, peut être témoin de la souffrance. Il s'agit d'une maladie "avec" auto-Ac.
- Cette hypothèse nous paraît être devoir repoussée pour 2 raisons :
 - (a) on s'explique mal alors que les accidents de ce type ne soit pas plus fréquents. La DP est un médicament non rarement utilisé, les doses d'administration sont toujours voisines de 2 g. L'intoxication aux sels d'or chez les rhumatisants, les aplasies médullaires sous chloramphénicol... sont des phénomènes connus, qu'on ne s'étonne pas de rencontrer parfois.
 - (b) mais surtout, il nous semble qu'on peut retenir, derrière Beutner (22) et d'autres équipes, l'étiologie auto-immune du pemphigus, avec un rôle pathogénique des auto-Ac.

2. Démasquage d'Ag pré-existants

La DP provoque une toxidermie, comme l'indiquent certains aspects histologiques. La nécrose des cellules démasque des substances

antigéniques normalement contenues dans l'épiderme, provoquant la formation d'auto-anticorps. Jusque-là, il pourrait être comparé à ce qui doit se passer au cours des Lyell de Thivolet, ou chez les brûlés qui présentent des Ac.

Mais, sur un terrain immunologique particulier, va se produire un phénomène d'entraînement, avec peut être franchissement d'un "seuil", à partir duquel les Ac se fabriquent pour eux-mêmes. C'est ce qui paraît envisageable également pour la malade de Chorzelski (150) qui a développé à partir d'une brûlure (dont on peut supposer qu'elle a été accompagnée d'Ac) un véritable pemphigus.

Dans cette hypothèse, les Ac sont à l'origine de la maladie. Ils relâchent des substances antigéniques normalement présentes dans l'épiderme, mais n'ayant pas de contact avec le système immuno-compétent.

3. La DP rend antigénique la substance inter-cellulaire

Soit elle altère celle-ci par un phénomène toxique physique ou chimique, soit elle se lie à elle, formant un nouveau complexe antigénique.

Dans cette hypothèse, les Ac, pathogènes, réagissent contre un composant anormal de l'épiderme.

4. La DP a des sites antigéniques communs avec la substance inter cellulaire

(hypothèse pour nous la plus séduisante).

Les Ac mis en évidence sont de faux AcP. Ils sont en réalité des Ac anti DP, et l'Ag est la DP. Du fait de la parenté Ag avec la SI cellulaire, l'aspect en IFI est indiscernable de celui de vrais AcP, et d'ailleurs ces Ac provoquent l'acantholyse.

Il faut noter que dans l'observation de Boudin (31), on a pu soupçonner fortement (82) l'existence d'Ac anti-DP circulants, non par la mise en évidence directe (technique d'Ouchterlony), mais par des procédés indirects. Dans cette observation, l'immunité humorale semblait ainsi s'associer à l'immunité tissulaire décelée par le TML.

Une telle hypothèse n'a pu malheureusement être étayée chez nos malades par les examens immunologiques.

5. La DP a pu provoquer des anomalies directement au niveau du système immuno-compétent

On retrouve dans ces divers points les discussions qui ont lieu devant toute atteinte auto-immune, quand on cherche à expliquer (quel que soit l'agent immunisant) le phénomène d'auto-immunité.

6. Un dernier mécanisme, plus particulier à nos malades, peut être évoqué devant la conjonction :

(a) de la DP

(b) de malades à terrain immunologique particulier.

On peut penser que chez ces deux femmes, l'Ag et l'Ac étaient déjà, avant toute DP, présents dans l'organisme :

- l'Ag au niveau de la substance inter-cellulaire
- l'Ac dans le sérum, peut être déjà dosable, peut être infra-dosable, chez des malades dont l au moins, Mme G..., est "un bon cheval" (fabrique de nombreux anti-corps à des taux élevés).

Cette hypothèse est étayée par :

1. L'expérimentation animale : on a vu que lorsqu'on induit chez l'animal la fabrication d'auto-Ac anti épithélium malpighien, on n'observe pas de lésion histologique tant qu'on n'a pas surajouté un procédé mécanique ou chimique (sodium lauryl sulfanate, neige carbonique...). Les expérimentateurs pensent que Grâce à ces techniques, ils font tomber une "barrière" entre l'Ac circulant et l'Ag épidermique.

Peut être peut-on envisager que la DP a joué ce rôle de briseur de barrière, surtout si l'on se souvient qu'on a émis l'hypothèse d'une stimulation de la hyaluronidase par la DP, que Beer (17) envisage à l'origine de la bulle sous-épidermique d'épidermolyse bulleuse de son malade.

Le fait que chez des malades, on a observé des anticorps P des années avant l'installation des lésions cliniques : on peut penser qu'un facteur extérieur les a rendus pathogènes,

en leur permettant le contact avec leur antigène.

Contre cette hypothèse, la guérison complète, clinique et immunologique, sans que la maladie puisse en rien être actuellement décelable.

AU TERME DE CET EXPOSE, est-on en droit de dresser une hypothèse d'ensemble du pemphigus, maladie auto-immune, la rapprochant du lupus érythémateux disséminé, autre maladie auto-immune (dont on a eu les rapports avec la D-pénicillamine) ?

- la conception actuelle du LED fait jouer l'interférence de facteurs génétiques ("diathèse lupique") et de facteurs d'environnement. Parmi ces derniers, l'agression médicamenteuse joue un rôle non négligeable (7).

Lorsque l'on reprend l'anamnèse des lupus induits, on retrouve souvent de petits signes, personnels ou familiaux, traduisant cette diathèse lupique; la prise de toxique venant précipiter les sujets dans la maladie.

- Pour le pemphigus, il faut bien l'avouer, rien de tel : on ne connaît pas de "familles à pemphigus", on ne retrouve en règle jamais de facteur déclenchant, l'induction médicamenteuse est tout à fait exceptionnelle.

- C'est ce qui fait, nous semble-t-il, l'intérêt de nos deux observations : ne suffisant pas à elles seules à débrouiller l'énigme des pemphigus, elles doivent être gardées en mémoire et trouveront peut être bientôt leur explication.

HYPOTHESES D'ACTION

Ac et DP

A.- Faux Ac P

- Ac anti DP, mais sites Ag communs entre DP et SIC (4)

B.- Vrais Ac P

(a) Non pathogènes

Phénomènes d'accompagnement d'une toxidermie directe (1)

(b) Pathogènes

- provoqués par la DP

- . agissant au niveau de la SI cellulaire (3)
- . agissant au niveau des lymphocytes (5)

- mis au contact de l'Ag par DP (6)

- Ag mis à nu par DP (2)

Acantholyse et DP

A.- Par le biais de la toxidermie

(a) Directement

- toxidermie simple (1)
- abaissement de la barrière entre Ag et Ac (6)

(b) Grâce à un δ immunitaire

- Ag démasqués par DP (2)
- SI cellulaire rendue antigénique par DP (3)

B.- En dehors de toute toxidermie

(a) sites Ag connus entre DP et SIC (4)

(b) action de DP sur les lymphocytes (5)

C O N C L U S I O N S

Nous avons présenté deux observations d'éruption bulleuse survenant au 6e mois d'un traitement par la D-Pénicillamine chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Cette éruption toxidermique s'accompagnait histologiquement d'acantholyse et biologiquement d'anticorps anti-substance intercellulaire de l'épiderme. Nous avons donc été amenés à discuter le pemphigus tant dans ses critères de définition que dans son mécanisme, et à soulever le problème du pemphigus iatrogène.

Une seule observation mondiale peut être rapprochée des nôtres. Nous l'avons rapportée, et avons souligné ses particularités par rapport aux nôtres.

Il est tout à fait exceptionnel de retrouver un facteur déclenchant au cours des pemphigus. Nous pensons donc qu'une étude expérimentale approfondie avec la D-Pénicillamine pourrait peut être ouvrir une brèche dans le problème non résolu de l'étiologie des pemphigus.

De quelle manière la D-Pénicillamine a-t-elle pu être à l'origine de ces pemphigus ? La réponse est pour le moment impossible à fournir.

B I B L I O G R A P H I E

1. ABLIN R.J.
Levels of C'3 in the serum of patients with pemphigus
J. Invest. Derm. 56 : 450 (1971)
2. ABLIN R.J., MILGRON F., KANO K., RAPPAPORT F.T., BEUTNER E.H.
Pemphigus like antibodies in patients with skin burns
Vox. Sang. 16 : 73 (1969)
3. ABLIN R.J.
Immunopathologic studies of experimental pemphigus-like auto antibodies
and bullous-like lesions
J. Invest. Derm. 53 : 463 (1969)
4. ABLIN R.J., BEUTNER E.H.
Absorption studies on antigen (s) of the oophageal mucosa case reactive
with auto-antibodies of pemphigus
Int. Arch. Allergy 33 : 227 (1968)
5. ABRAHAM E.P., CHAIN E., BAKER W., ROBINSON R.
Penicillamine : a characteristic degradation product of penicillin
Nature : 151 : 107 (1943)
6. ADAMS D.A., GOLDMAN R., MAXWELL M.H., LATTA H.
Nephrotic syndrome associated with penicillamine therapy of Wilson's disease
Amer. J. Med. 36 : 330 (1964)
7. ALARCON-SEGOVIA D
Drug induced lupus syndromes
Mayo Clin. Proc. 44 : 664 (1969)
8. ALBAHARY C., GUILLAUME J.
Saturnism et penicillamine
Presse Méd. 74 : 2193 (1966)
9. AMOS H.
Detection of antibodies in penicillamine sensitivity.
Conference on current views on the therapeutic and toxic properties of
penicillamine. London 1967.

10. ANDERSON H.J., NEWCOMER V.D., LANDAU J.W., ROSENTHAL L.H.
Pemphigus and other diseases
Arch. Derm. 101 : 538 (1971)
11. APOSHIAN H.V., BRADHAM L.S.
Metabolism in vitro of the sulfhydryl amino-acids, L and D penicillamine
Biochem. Pharmacol. 3 : 38 (1959)
12. APOSHIAN H.V.
Protection by penicillamine against the lathal effects of mercuric chlorids.
Science 128 : 93 (1958)
13. ASATOOR A.M.
Pyridoxine deficiency in the rat produced by penicillamine
Nature 203 : 1382 (1964)
14. BARRI A., PAVELKA K., KHUDAS M.
Behandlung der progressiven Sklerodermie mit D-Penicillamine
15. BEAN S.F., ALT T.H., KATZ H.I.
Oral pemphigus and bullous pemphigoid IF studies of 2 patients
Jama 216 : 673 (1971)
16. BEER W.E., LYLE W.H.
D-penicillamine for treatment of Darier's disease and other disorders of keratin formation
Lancet : 1337 (Dec. 1966)
17. BEER W.E., COOKE
D-penicillamine induced epidermolysis bullosa
Br. J. Derm. 73 : 123 (1967)
18. BENNETT R.A., HARBILAS E.
Wilson's disease with aseptic meningitis and D-penicillamine related cheilosis
Arch. Int. Med. 120 : 374 (1967)
19. BENSUSAN H.B.
Lathyrism
Science 153 : 322 (1966)
20. BEUTNER E.H., RHODES E.L., HOLBOROW E.J.
Auto-immunity in chronic bullous skin diseases. Immunofluorescent demonstration of three types of antibodies to skin in sera of patients with pemphigus, bullous pemphigoid, and in other human sera.
Clin. Exp. Immunol. 2 : 141 (1967)

21. BEUTNER E.H., JORDON R.E., CHORZELSKI T.P.
The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid.
J. Invest. Derm. 51 : 63 (1968)
22. BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., JORDON R.E.
Auto-sensitization in pemphigus and bullous pemphigoid
C. Thomas ed. Springfield, Illinois
23. BEUTNER E.H.
The diagnosis of pemphigus
Br. J. Derm. 84 : 594 (1971)
24. BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., HALE WL., HAUSEMANOWA-PETRUSEWICZ I.
Auto immunity in concurrent myasthenia gravis and pemphigus erythematosus
JAMA 203 : 125 (1968)
25. BEUTNER E.H., JORDON R.E.
Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients
by indirect immuno-fluorescent staining
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117 : 505 (1964)
26. BEUTNER E.H., LEVER W.F., WITEBSKEY, JORDON R., CHERTOK B.
Auto-antibodies in pemphigus vulgaris response to an intercellular
substance of epidermis
JAMA 192 : 682 (1965)
27. BEUTNER E.H., PRIGENZI L.S., HALE W., LEME C., BIER O.G.
Immunofluorescent studies of auto-antibodies to intercellular areas
of epithelia in Brazilian pemphigus foliaceus
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127 : 81 (1968)
28. BOUDIN G., PEPIN B., BARRAIRE R.
Notre expérience du traitement de la maladie de Wilson par la
penicillamine.
Soc. Méd. Hôp. Paris 114 : 631 (1963)
29. BOUDIN G., PEPIN B.
Accidents rénaux dans deux cas de maladie de Wilson traités par la
pénicillamine
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 116 : 833 (1965)

30. BOUDIN G., PEPIN B., CAMBIER J., LAPRESLE J., LEBEAU J., PEQUIGNOT H
Les chélateurs guérissent-ils la maladie de Wilson ?
Presse Méd. 73 : 1047 (1965)
31. BOUDIN G., PEPIN B., GODEAU
Lupus érythémateux induit par la D-Pénicillamine au cours du traitement
d'une maladie de Wilson
Ann. Med. Int.
32. BOULDING J.E., BAKER R.A.
The treatment of metal poisoning with penicillamine
Lancet 2 : 985 (1957)
33. BRAUN-FALCO O.
Die Histochemie der Haut
in : Gottron H.A., Schönfeld W. : Dermatologie und Venerologie
(Stuttgard, Georg. Thieme Verlag 1961)
34. Pathology of blister formation
Yearbook of Dermatology 1969
35. BRAUN-FALCO O., VOGELL W.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Dynamik der Akantholyse bei
Pemphigus vulgaris. I. Die klinische normal aussehende Haut in der
Umgebung von Blasen mit positivem Nikolsky Phänomen.
Arch. Klin. Exp. Derm. 223 : 328 (1965)
36. BRAUN-FALCO O., VOGELL W.
Elektronen mikroskopische Untersuchungen zur Dynamik der Akantholyse
bei Pemphigus vulgaris. II Mitteilung. Die Akantholytische Blase
Arch. Klin. Exp. Derm. 223 : 533 (1965)
37. CAILLE B., HARPEY J.P., SUDREY, TURPIN R.
Syndrome lupique induit par la D-pénicillamine au cours d'une maladie
de Wilson. Etude clinique d'une observation.
Am. Med. Int. 122 : 255 (1971)
38. CAMUS J.P., GUILLIEN P., CROUZET J., SCHAEFFER A., LIEVRE J.A.
Penicillamine et polyarthrite rhumatoïde (étude de 9 observations).
Am. Med. Int. 121 : 237 (1970)
39. CAMUS J.P.
Effets secondaires du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par
la D-pénicillamine
Med. Hyg. 28 : 1982 (1970)

40. CARON G.A.
The role of penicillenic acid and penicillamine in contact-type sensitivity to penicillin.
Immun. 6 : 81 (1963)
41. CARON G.A.
Penicillamine
Arch. Derm. 97 : 587 (1968)
42. CHORZELSKI T.P., BEUTNER E.H.
Factors contributing to occasional failure in demonstration of pemphigus antibodies by the immunofluorescence test.
J. Invest. Derm. 53 : 188 (1969)
43. CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BLASZCZYK M.
Immunopathologic investigations in the Senear . Usher syndrome.
Coexistence of pemphigus with lupus erythematosus.
Br. J. Derm. 80 : 211 (1968)
44. CHORZELSKI T.P., BEUTNER E.H., JARZABECK M.
Passive transfer of pemphigus to experimental animals.
Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol. 39 : 106 (1970)
45. CHORZELSKI T., JABLONSKA S., BEUTNER E.H., KOWALSKA M.
Can pemphigus be provoked by a burn ?
Br. J. Derm. 85 : 320 (1971)
46. CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BLASZCZYK M.
Auto antibodies in pemphigus
Acta Derm. Ven. Stockholm, Sven Hellerström 65 years p. 26 (1966)
47. CHORZELSKI T.P., JABLONSKA S., BLASZCZYK M., JARZABEK M.
Wert der autoantikörperbestimmung beim Pemphigus ?
Hautarzt 18 : 521 (1967)
48. CHORZELSKI T.P., VON WEISS J.F., LEVER W.F.
Clinical significance of auto-antibodies in pemphigus
Arch. Derm. 93 : 570 (1966)
49. CHORZELSKI T.P., BICZYNSKO M., DABROWSKI J., JARZABEK M.
Ultrastructural localization of pemphigus auto-antibodies
J. Invest. Derm. 50 : 36 (1968)

50. CHRISTELER A., DELACRETAZ J.
Lésions cutanées tardives dues à la D-pénicillamine chez un patient atteint de maladie de Wilson
Dermatologica 139 : 301 (1969)
51. CIVATTE A.
Pemphigus et pemphigoïdes
Ann. Derm. Syph. (Paris) 81 : 121 (1954)
52. CIVATTE A.
Diagnostic pathologique de la dermatite polymorphe douloureuse ou maladie de Dühring-Brocq.
Ann. Derm. Syph. 3 : 1 (1943)
53. CORMANE R.H., PETZOLDT D.
Immunofluorescence studies on the affinity of pemphigus antibodies to epithelial intercellular substances
Dermatologica 140 : 1 (1970)
54. CORMANE R.H., CHORZELSKI T.P.
"Bound" complement in the epidermis of patients with pemphigus vulgaris
Dermatologica 134 : 463 (1967)
55. CORMANE R.H., SZABO E., HAUGE L.S.
Immunofluorescence of the skin : the interpretation of the staining of blood vessels and connective tissue aided by new techniques.
Br. J. Derm. 82 (supl. 5) : 26 (1970)
56. CRAWHALL J.C., SCOWEN E.F., WATTS R.W.E.
Further observations on use of D-penicillamine in cystinuria
Brit. Med. J. 1 : 1411 (1964)
57. CRAWHALL J.C., SCOWEN E.F., WATTS R.W.E.
Effects of penicillamine in cystinuria
Brit. Med. J. 1 : 588 (1963)
58. DABROWSKI H., JAKUBOWICZ K.
Ultra-structural studies of cell membranes in pemphigus using ruthenium red.
(sous presse, in 96)
59. DAVIS C.H.
D-penicillamine for the treatment of gold dermatitis
Amer. J. Med. 46 : 472 (1969)

60. DECKER R.H., MAC MAHON N.J.
Phosphoprotein synthesis in epidermis during acantholysis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132 : 1178 (1969)
61. DECKER R.H.
The identification of a phosphoprotein in acantholytic epidermis
J. Invest. Derm. 51 : 141 (1968)
62. DECKER R.H.
Activation of a protein kinase during acantholysis
J. Invest. Derm. 57 : 125 (1971)
63. DEGOS R., TOURAINE R., BELAISCH S., REVUZ J.
Pemphigus chez un malade traité par la D-penicillamine pour maladie de Wilson
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 76 : 751 (1969)
64. DELPECH B., DELPECH-STEWART A., LAURET Ph. STEWART W.M.
Etude en immunofluorescence de la fixation cutanée des fragments Fab et Fe des IgG de malades atteints de maladie de Dühring-Brocq (pemphigoïde bulleuse) et de pemphigus.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 98 : 299 (1971)
65. DIMSON S.B.
In "Penicillamine" by Lyle, Medical division, Dista Products Ltd, Liverpool
66. DIXON P.J., FELDMAN J.D., VASQUEZ J.J.
Experimental glomerulo-nephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulo-nephritis.
J. Exp. Med. 113 : 899 (1961)
67. DRESNER F., TROMBLY P.
Chemical dissociation of the rheumatoid factor in vitro and in vivo.
Clin. Res. 8 : 16 (1960)
68. DUCKETT S., FRANCE N.E., WALLIS P.G.
Clinical and pathological findings in a case of hepatolenticular degeneration treated with penicillamine.
J. Neurol. Neurosurg Psychiat. 25 : 375 (1962)
69. DUSTIN F.
Les bases cellulaires des phénomènes d'auto-immunité.
Arch. Belg. Derm. 25 : 175 (1969)

70. EAST J., PROSSER P.A., HOLBOROW E.J., JACQUET H.
Autoimmune reactions and virus like particles in germ free NZB mice.
Lancet 1 : 755 (1967)
71. EYRING E.J., ENGELMAN E.P.
Interaction of gold and penicillamine
Arth. and Rheum. 6 : 216 (1963)
72. FULGHUM D.D., KATZ R.
D-penicillamine for scleroderma
Arch. Derm. 98 : 51 (1968)
73. GESSA G.L., LODDO B., BROTZUG SCHIVO M.L., TAGLIA MONTE A., SPANEDDA A.,
BOG, FERRARI W.
Selective inhibition of poliovirus growth by D-penicillamine
in vitro.
Virology 30 : 618 (1966)
74. GIBBS K., WALSH J.H.

Can. Med. Ass. J. 2 : 157 (1965)
75. GOLDSTEIN N.P., RANDALL R.V., GROSS J.B., ROSEVER J.W., Mac GUCKIN W.F.
Treatment of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) with
DL-penicillamine
Neurology 12 : 231 (1962)
76. GRACE A.W.
Mycoplasma in lesions of pemphigus
Indian J. Derm. 32 : 197 (1966)
77. GREINER A.C., NICHOLSON G.A., BAKER R.A.
Therapy of chlorpromazine melanosis
Canad. Med. Ass. 91 : 636 (1964)
78. GROB P.J., INDERBITZIN T.H.
Pemphigus antigen and blood group substances A and B
J. Invest. Derm. 49 : 285 (1967)
79. GROB P.J., INDERBITZIN T.H.
Experimental production in rabbits of antiepithelial auto-antibodies
J. Invest. Derm. 49 : 637 (1967)

80. GUILAINE M.J.
Purpura vasculaire à type de trisymptome de Gougerot, en rapport avec une cryoglobulinémie mixte. Action suspensive de la D-penicillamine.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 77 : 891 (1970)
81. GYORKEY F., SINKOVICS J.G., MIN K.W., GYORKEY P.
Systemic lupus erythematosus and myxovirus
New England J. Med. 280 : 333 (1969)
82. HARPEY J.P., MOULIAS R., GOUST J.M., BERTHAUX P.
LE induit par la D-Pénicillamine au cours du traitement d'une maladie de Wilson. Etude immunologique par le TML.
Ann. Med. Int. 122 : 261 (1971)
83. HARRIS E.D., STOERDSMA A.
Effect of D-penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma.
Lancet : 997 (Nov. 1966)
84. HASHIMOTO K.
Intercellular spaces of the human epidermis as demonstrated with Lauthanum
J. Invest. Derm. 57 : 17 (1971)
85. HASHIMOTO K., THOMPSON D.F.
Discoid lupus erythematosus
Arch. Derm. 101 : 565 (1970)
86. HASHIMOTO K., LEVER W.F.
The cell surface coat of normal keratinocytes and of acantholytic keratinocytes in pemphigus. An electron microscopic study.
Br. J. Derm. 83 : 282 (1970)
87. HASHIMOTO K., LEVER W.F.
The intercellular cement in pemphigus vulgaris; an electron microscopic study
Dermatologica 135 : 27 (1967)
88. HASHIMOTO K., LEVER W.F.
An ultrastructural study of cell junctions in pemphigus vulgaris
Arch. Derm 101 : 287 (1970)
89. HENKIN R.H., KEISER H.R., JAFFE I.A., STERNLIEB I., SCHEINBERG I.H.
Decreased taste sensitivity after D-penicillamine reversed by copper administration.
Lancet 2 : 1268 (1967)

90. HEWITT J., LESSANA-LEIBOWITCH M., BENVENISTE M., SAPORTA L.
Un cas de pemphigus induit par la D-pénicillamine. Le pemphigus iatrogène existe-t-il ?
Am. Med. Int. 122 : 1003 (1971)
91. HURST H.G.
Pemphigus and pemphigoid
Canad. Med. ASs. J. 103 : 1279 (1970)
92. INDERBITZIN T.H., GROB P.J.
Destruction of epithelial cells in vivo by antiepithelial auto-antibodies.
J. Invest. Derm. 49 : 642 (1967)
93. INDERBITZIN T.H., GROB P.J.
Acantholysis in pemphigus, an immunologic phenomenon.
Int. Arch. Allergy 33 : 576 (1968)
94. ISACSON P.
Myxoviruses and auto-immunity.
Hogr. Allergy 10 : 256 (1967)
95. JABLONSKA S.
Immunopathology of bullous diseases
Am. Clin. Res. 2 : 7 (1970)
96. JABLONSKA S.
Auto-immunité en dermatologie.
Arch. Belg. Derm. 25 : 215 (1969)
97. JABLONSKA S., CHORZELSKI T.
Le mécanisme des maladies cutanées auto-immunes.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 98 : 377 (1971)
98. JABLONSKA S., CHORZELSKI T., BLASZCZYK M.
Immunodepressants in the treatment of pemphigus
Br. J. Derm. 83 : 312 (1970)
99. JAFFE I.A.
The effect of penicillamine on the laboratory parameters in rheumatoid arthritis.
Arth. Rheum. 8 : 1064 (1964)

100. JAFFE I.A.
Intra-articular dissociation of the rheumatoid factor.
J. Lab. Clin. Med. 60 : 409 (1962)
101. JAFFE I.A., ALTMAN K., MERRYMAN P.
The antipyridoxine effect of penicillamine in man
J. Cl. Invest. 43 : 1869 (1964)
102. JAFFE I.A.
The treatment of rheumatoid arthritis and necrotizing vasculitis
with penicillamine
Arthr. Rheum. 13 : 436 (1970)
103. JAFFE I.A., TRESER G., SUZUKI Y., EHRENREICH T.
Nephropathy induced by penicillamine
Am. Int. Med. 69 : 549 (1968)
104. JAVETT S.H.
Regrowth of hair during D-penicillamin treatment of acrodermatitis
enteropathica.
Lancet 1 : 504 (1963)
105. JORDON R.E., SAMS W.M., DIAZ G., BEUTNER E.H.
Negative complement immunofluorescence in pemphigus
J. Invest. Derm. 57 : 407 (1971)
106. JORDON R.E., TRIFTHAUSER C.T., SCHROETER A.L.
Direct immunofluorescent studies of pemphigus and bullous pemphigoid.
Arch. Derm. 103 : 486 (1971)
107. KAND K., MILGROM F., RAPPAPORT F.T.
Immunologic studies in thermal injury antigenic properties of burned
guinea pig skin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128 : 1165 (1968)
108. KATZ R.
D-penicillamine induced skin lesions. A possible example of
human lathyrism.
Arch. Derm. 95 : 196 (1967)
109. KATZ S.T., HALPRIN K.H., INDERBITZIN T.H.
The use of human skin for the detection of anti-epithelial auto-
antibodies
J. Invest. Derm. 53 : 390 (1969)

110. KATZ SI.I. INDERBITZIN I.M. , HALPRIN K.M.
Serum complement C'3 levels in patients with auto-immune bullous skin diseases.
Arch. Derm. 102 : 368 (1970)
111. KEISER H.R., SJOERDSMA A.
Studies on β -amino-propionitrile in patients with scleroderma
Clin. Pharmacol. Ther. 8 : 593 (1967)
112. KOUGH R.H., BARNES W.T.
Thymoma associated with erythroid aplasia, bullous skin eruption, and the LE cell phenomenon. Report of a case.
Am. Int. Med. 61 : 308 (1964)
113. KREISEL H.W., HENNESHEIMER A.R.
Is pemphigus an autoimmune disease ?
Br. J; Derm. 85 : 519 (1971)
114. LEADING ARTICLE
Auto allergy in pemphigus
Lancet
115. LEE S.L.; RIVERO I., SIEGEL M.
Activation of SLE by drugs
Arch. Int. Med. 117 : 620 (1966)
116. LEVER W.F., HASHIMOTO K.
The etiology and treatment of pemphigus and pemphigoid
J. Invest. Derm. 53 : 373 (1969)
117. LEVER W.F.
Pemphigus and pemphigoid
Springfield, Thomas, 1965
118. LEVER W.F., GOLDBERG H.S.
Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate
Arch. Derm. 100 :70 (1969)
119. LOTZ H., POTTS J.T.
Quantitation of the effects of penicillamine therapy in cystinuria
J. Clin. Invest. 43 : 1293 (1964)

120. LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BENICHO Ch. GUILLIEN P., CROUZET J.
Polyarthrite rhumatoïde commune traitée par la D-pénicillamine
Ann. Med. Int. 122 : 655 (1971)
121. MACKAY J.R., GADJUSEK D.C.
An "autoimmune" reaction against human tissue antigens in certain
acute and chronic diseases.
Arch. Int. Med. 101.; 30 (1958)
122. MARTIN G.R., GROSS J., PIEZ K.A., LEWIS M.S.
On the intra molecular cross linking of collagen in lathyrus rats.
Bioch. Bioph. Acta 53 : 599 (1961)
123. MATOLSTY A.G., PARAKKAL P.F.
Membrane coating granules of keratinizing epithelia .
J. Cell. Biol. 24 : 297 (1965)
124. MELLORS R.C., HUANG C.Y.
Immunopathology of NZB BI mice. Virus-like (filtrable) agent
separable from lymphoma cells and identifiable by electron microscopy.
J. Exp. Med. 124 : 1031 (1966)
125. MEYLER L., HERXHEIMER A.
In : side effects of drugs VI, 233
1 vol. Excerpta Medica Foundation Edit. NY 1968
126. MIROUZE J., JAFFIOL C., MARY P.
Etude clinique, thérapeutique, et isotopique d'une maladie de
Wilson familiale. Désensibilisation à la D-pénicillamine.
Marseille Med. 106 : 495 (1969)
127. MOYNAHAN E.J.
Regrowth of hair during penicillamine treatment
Lancet 1 : 837 (1963)
128. NIMNI M.E., BAVETTA LA.
Collagen defect induced by D-penicillamine
Science 150 : 905 (1965)
129. PAVKOVA L.
Formation and significance of autoantibodies in burned patients.
Vox. Sang. 7 : 116 (1962)

130. PECK S.M., OSSERMAN K.E., SAMUELS A.J., BERGER B.W., OSSERMAN R.S.
Studies in bullous diseases. Treatment of pemphigus vulgaris with immunosuppressives (steroids and methotrexate) and leucovorin calcium.
Arch. Derm. 103 : 141 (1971)
131. PECK S.M., OSSERMAN K.E., WEINER L.B., LEFKOVITS A., OSSERMAN R.S.
Studies in bullous diseases
New Engl. J. Med. 279 : 951 (1968)
132. PECK S.M., OSSERMAN K.E.
Studies in bullous diseases : treatment of pemphigus vulgaris with Methotrexate.
J. Mount Sinai Hospital (NY) 36 : 71 (1969)
133. Beobachtungen über Pemphigus vulgaris chronicus (drei Fälle bei Sch Schwangerschaft, zwei Fälle von Pemphigus vulgaris congenitus)
Derm. Wschr. 81 : 1334 (1925)
134. Penicillamine
Supplément Oct 1968 du Post-Graduate Med. J.
135. PINNELL S.R., MARTIN G.R., MILLER E.J.
Desmosine biosynthesis : nature of inhibition by penicillamine
Science 161 : 475 (1968)
136. POMMEY B.
Indications actuelles de la D-pénicillamine
Thérapie 22 : 739 (1967)
137. PRIVAT Y., THIVOLET J., FAYE I.
Toxidermie bulleuse arsénicale de type pemphigoïde (mise en évidence d'un anticorps fixé sur la membrane basale par la méthode d'immuno-fluorescence).
Bull. Soc. Med. Afr. Noire Oug. Fse 13 : 195 (1968)
138. PRUNIERAS M., GRUPPER Ch. DUREPAIRE R., BELTZER GARELLY E., REGNIER M.
Etude ultra-structurale de la peau dans 42 cas de lupus érythémateux.
Presse Méd. 78 : 2475 (1970)
139. PUISSANT A.
Traitement du pemphigus par les immunodépresseurs.
Rev. Med. 28 : 1621 (1970)

140. QUISMORIO F.P., BLAND S.L., FRIOU G.J.
Thermal burns : a model for study of auto-immunity in man
Arthritis Rheum. 12 : 691 (1969)
141. RIDLEY C.H.
Pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, membranous colitis
Post Grad. Med. J. 46 : 168 (1970)
142. RIMBAUD P., MIROUZE J., MARY P., MEYNADIER J.
Epidermolyse bulleuse avec kystes épidermiques au cours d'une
maladie de Wilson traitée par la D-pénicillamine.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 77 : 484 (1970)
143. ROSENBERG L.E., HAYSLETT J.P.
Nephrotoxic effects of penicillamine in cystinuria
JAMA 201 : 698 (1967)
144. ROSTENBERG., FAGELSON
Life threatening drug eruptions
JAMA 194 : 660 (1965)
146. SAMS W.M., JORDON R.E.
Correlation of pemphigoid and pemphigus antibody titer with activity
of disease.
Br. J. Derm. 84 : 7 (1971)
147. SAMS W.M., GLEIEN G.J.
Failure to transfer bullous pemphigoid with serum from patients
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136 : 1027 (1971)
148. SAMS W.E., JORDON R.E.
Pemphigus antibodies : their role in disease
J. Invest. Derm. 56 : 474 (1971)
149. SCHUPPLI R.
Zur Frage der Abgrenzung des Lyell Syndroms.
Hautarzt 18 : 518 (1968)
150. SCHMITT D., PERROT M., THIVOLET J.
Contribution à l'étude des inclusions de lupus érythémateux
Presse Méd. 79 : 812 (1971)

151. SELIGMANN M.
L'importance des complexes immuns en pathologie
Presse Méd. 79 : 2413 (1971)
152. SMITH A.D.M., MILLER J.W.
Treatment of inorganic mercury poisoning with N-acetyl-DL-penicillamine
Lancet 1 : 640 (1961)
153. STERNLIEB I.
Dépistage précoce et traitement de la maladie de Wilson
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris (116 : 859 (1965)
154. STERNLIEB I., SCHEINBERG H.
Penicillamine therapy for hepato-lenticular degeneration
JAMA 189 : 742 (1964)
155. STERNLIEB I.
Penicillamine and the nephrotic syndrome
JAMA 198 : 1311 (1966)
156. SZULMAN A.E.
The histological distribution of blood group substances A and B
in man
J. Exp. Med. 111 : 785 (1960)
157. THIVOLET J., ANDRE D., BEYVIN A.J.
Le diagnostic sérologique du pemphigus
Arch. Belg. Derm. 26 : 487 (1970)
158. THIVOLET J., BEYVIN A.J.
Recherche par immuno-fluorescence d'auto-anticorps sériques
vis à vis des constituants de l'épiderme chez les brûlés
Experientia 24 : 945 (1968)
159. THIVOLET J., PERROT H., FRANCOIS R.
Glossite, stomatite et nychopathie provoquées par la pénicillamine
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 61 (1967)
160. THIVOLET J., BEYVIN A.J., LEUNG T.K., ANDRE D.
Maladie de Dühring-Brocq et anticorps anti-membrane basale
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 75 : 639 (1968)

161. TUJ B., BLACKWELL R.Q., LEE P.F.
D-L penicillamine as a cause of optic axial neuritidis
JAMA 185 : 83 (1963)
162. TZANCK A.
Le cyto-diagnostic immédiat en dermatologie
Ann. Derm. Syph. (Paris) 8 : 105 (1948)
163. VAN DER GELD A.
Anti-heart antibodies in the post-pericardiotomy and the post-myocardial-infaCTION syndromes
Lancet 617 (1964)
164. WAKSMAN B.H., MORRISON L.R.
Tuberculin type sensitivity to spinal cord antigen in rabbits with isoallergic encephalomyelitis.
J. Immunol. 66 : 421 (1951)
165. WAKSMAN B.H.
Auto-immunization and the lesions of auto-immunity
Medicine 41 : 93 (1962)
166. WALDORF D.S., SMITH C.W., STRAUSS A.T.L.
Immunofluorescent studies in pemphigus vulgaris
Arch. Derm. 93 : 28 (1966)
167. WALSHE J.M.
Wilson's disease : a new oral therapy
Lancet 1 : 25 (1956)
168. WALSHE J.M.
Penicillamine : a new oral therapy for Wilson's disease
Amer. J. Med. 21 : 487 (1956)
169. WALSHE J.M.
Disturbances of amino acid metabolism following liver injury
Quart. J. Med. 22 : 483 (1953)
170. WALSHE J.M.
Treatment of Wilson's disease with penicillamine
Lancet 1 : 188 (1960)

171. WEAKLEY D.R., EINBINDER J.M.
Observations on the biochemical genesis of acantholysis
Arch. Derm. 84 : 149 (1961)
172. WEAKLEY D.R., EINBINDER J.M.
Enzymes acantholysis and pemphigus
Arch. Derm. 85 : 70 (1962)
173. WILGRAM G.F., CAULFIED J.B., MADGIC E.B.
A possible role of the chromosomes in the process of keratinization
The Epidermis, ed. Montagne p. 275 (Academic Press, New York, 1964)
174. WILGRAM G.F., CAULFIED J.B., LEVER W.F.
An electron microscopic study of acantholysis in pemphigus vulgaris
J. Invest. Derm. 36 : 373 (1961)
175. WITEBSKY E., ROSE N.R., TERPLAN K., PAINE J.R., EGAN R.W.
Chronic thyroiditis and auto-immunity
JAMA 164 : 1439 (1957)
176. WITTINGHAM S., MACKAY I.R.
The "pemphigus" antibody and immunopathies affecting the thymus
Br. J. Derm. 84 : 1 (1971)
177. WRIGHT E.T., EPPS R.L., NEWCOMER V.D.
Fluorescent antibody studies in pemphigus vulgaris
Arch. Derm. 93 : 562 (1966)
178. ZUCKNER J., RAMSEY R.H., DORNER R.W., GUNTNER G.E.
D-Penicillamine therapy in rheumatoid arthritis
Arthr. Rheum. 10 : 322 (1967)

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur HEWITT

Vu, le Doyen de la Faculté

COCHIN PORT-ROYAL

M. le Professeur DELBARRE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

